

Aus der Abteilung für Pneumologie an der
II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
Leiter: Prof. Dr. R. Ferlinz

**LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTISCHE
UNTERSUCHUNGEN
BEI ASTHMA BRONCHIALE PATIENTEN
IM ASYMPTOMATISCHEN INTERVALL**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
Dietmar Abendroth
aus Berlin

Mainz 1979

Aus der Abteilung für Pneumologie an der
II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
Leiter: Prof. Dr. R. Ferlinz

**LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTISCHE
UNTERSUCHUNGEN
BEI ASTHMA BRONCHIALE PATIENTEN
IM ASYMPTOMATISCHEN INTERVALL**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
Dietmar Abendroth
aus Berlin

Mainz 1979



Dekan:

Professor Dr. med. H. LEITHOFF

1. Gutachter:

Professor Dr. med. V. SCHULZ

2. Gutachter:

Professor Dr. med. R. FERLINZ

Tag der mündlichen Prüfung:

24.10.1979

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

S E I T E

I. <u>Einleitung und Fragestellung</u>	1
II. <u>Methodik</u>	5
1. apparative Methoden, Untersuchungs- vorbereitungen, Eichungen	5
2. Untersuchungsdurchführung	9
3. Meßwerte und berechnete Parameter	15
4. Untersuchungskollektive	20
5. statistische Auswertungen	21
III. <u>Ergebnisse</u>	26
1. Untersuchungen unter Ruhebedingungen	21
a. spirometrische und bodyplethys- mographische Parameter	
b. pulmonaler Gaswechsel	30
b.1. alveoläre Ventilation, Perfusion und Diffusion der Lunge	31
b.2. alveoläre und arterielle Atemgas- partialdrucke, alveolo-arterielle Atemgaspartialdruckdifferenz, Tot- räume, ventilatorische Meßwerte, Parameter der Argoneinwaschung	35
c. hämodynamische Parameter	43
2. Untersuchungen unter Belastungsbedingungen	46
a. alveoläre und arterielle Atemgas- partialdrucke, alveolo-arterielle Atem- gaspartialdruckdifferenzen	46
b. Atemzeitvolumen, alveoläre Ventilation, Toträume, Atemäquivalent	49

- c. Sauerstoffaufnahme, maximale
Sauerstoffaufnahme, respiratorischer
Quotient, Herzfrequenz, Sauerstoff-
puls, systemarterieller Blutdruck

IV. <u>Diskussion</u>	70
1. Untersuchungen unter Ruhebedingungen	70
a. Begründung der morphologischen Diagnose eines Lungenemphysems der Asthma bronchiale Gruppe aus spirometrischen und bodyplethys- mographischen Meßwerten im Verein mit funktionsdiagnostischen und morphologi- schen Daten der Literatur	70
b. weitere die Diagnose eines Lungenemphysems stützende Befunde (Diffusionskapazität der Lunge)	74
c. arterieller Sauerstoffpartialdruck, alve- olo-arterielle Sauerstoffpartialdruck- differenz	78
d. arterieller Kohlensäurepartialdruck, arterio-alveoläre Kohlensäurepartial- druckdifferenz	80
2. Untersuchungen unter Belastungsbedingungen	84
a. arterieller Sauerstoffpartialdruck, alve- olo-arterielle Sauerstoffpartialdruck- differenz	84
b. arterieller Kohlensäurepartialdruck, arterio-alveoläre Kohlensäurepartial- druckdifferenz, alveoläre Ventilation, Toträume	87
c. leistungslimitierende Faktoren	91
V. <u>Zusammenfassung</u>	105
VI. <u>Literatur</u>	

I.) Einleitung und Fragestellung

Unter dem Begriff Asthma bronchiale wird allgemein ein Krankheitsbild verstanden, das klinisch vornehmlich durch ein akutes anfallsweise rezidivierendes Auftreten einer generalisierten Atemwegsobstruktion (26) charakterisiert ist. Untersucht man den Patienten während eines solchen "Anfalls", der mit ausgesprochener Atemnot einhergeht, wird man häufig ein blasses, ängstliches Gesicht und eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Cyanose der Schleimhäute feststellen. Der Kranke hält sich in sitzender Stellung und stützt sich auf seine Ellbogen. Die Atmung ist langsam, mühsam und pfeifend. Die auxiliäre Atemmuskulatur wird kräftig eingesetzt, das Expirium ist verlängert und erschwert. Das typische "Pfeifen" ist schon von weitem zu hören. Der Brustkorb ist infolge der akuten Überblähung stark geweitet. Meist "löst sich" eine derartige asthmatische Attacke nach Stunden unter Expectoration eines weißlichen, fädigen, hoch viskösen Sputums.

Dieses Krankheitsbild ist ursächlich vielfältig. Nach Untersuchungen von Gronmeyer (38), Fuchs (28), Cruhand (17) u.a. muß heute angenommen werden, daß 70 - 75 % aller Asthmaanfälle auf einer Allergie der Atemwege beruhen. Ohne auf die in den letzten Jahren (43) erforschten pathogenetischen Abläufe des Asthma bronchiale detailliert einzugehen, kann die pathogenetische Kette vereinfacht folgendermaßen dargestellt werden: Die Inhalation einer allergen wirksamen Substanz, z.B. Pollenstäube, führt zu einer sog. Sensibilisierung der Bronchialschleimhaut, die - immunchemisch betrachtet - mit der Bildung spezifischer, gegen das Allergen gerichteter Antikörper von Immunglobulin Typ E verbunden ist. Nach erneuter Exposition gegenüber dem Allergen kommt es zu einer Antigen - Antikörperreaktion. Die an der Oberfläche von in der Bronchialschleimhaut gelegenen Mastzellen und basophilen Leukocyten haftenden Immunglobulin E - Moleküle binden das Allergen; diese Reaktion

bedingt die Freisetzung sog. Mediatoren aus genannten Zellen, die die verschiedenen pathophysiologischen Äquivalente des Asthma bronchiale - Anfalls auslösen. Es wird ein hochvisköses Bronchialsekret vermehrter Menge (sog. Hypersekretion und Dyskrie) gebildet, es entsteht ein Ödem der Bronchialschleimhaut, der Tonus der glatten Bronchialmuskulatur nimmt zu. Die atemmechanisch dann im Vordergrund stehenden erhöhten bronchialen Strömungswiderstände erklären die schon nach dem klinischen Aspekt zu fordernde hohe Atemarbeit des Patienten.

Der Verlauf der Krankheit ist nicht einheitlich. Ein Teil der Patienten "verliert" wiederum die Anfallsbereitschaft, besonders wenn eine strikte Allergenkarrenz möglich ist oder ärztliche Maßnahmen in Form sog. Desensibilisierung eine "Heilung" herbeiführen. Eine andere Gruppe, deren Größe nicht sicher abzuschätzen ist, entwickelt meist über Jahrzehnte ein an Schwere zunehmendes Krankheitsbild: Die Asthma bronchiale Anfälle, die anfangs nur in großen Abständen auftraten, treten in immer kürzeren Intervallen auf, bronchiale Infekte stellen sich sekundär ein und verstärken wiederum die Anfallsbereitschaft. Oft ist trotz ärztlicher Behandlung ein Übergang in ein chronisches Cor pulmonale nicht zu vermeiden.

Zwischen diesen beiden Gruppen steht ein Patientenkollektiv, das in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde. Bedingt durch den Eigenverlauf der Erkrankung und/oder durch wirksame Therapieformen, bleibt die Anfallsfrequenz über Jahre gering. Außerhalb des Anfalls ergeben sich auch bei langem Verlauf nach Angabe des Patienten, nach Symptomatik und routinemäßig erhobenen Befunden keine oder nur diskrete Hinweise auf eine bronchiale Erkrankung, so daß mit Cruchand geschlossen werden kann: "im Intervall normalisiert sich die Atmung vollkommen, die Dyspnoe ist verschwunden, und bei der Untersuchung findet sich ein normaler Auskultationsbefund" (17).

Obwohl diese Aussage allgemein akzeptiert scheint (17,38), ergab mein Literaturstudium (17,36,37,38,88), daß sie wohl nach klinischen Kriterien berechtigt ist, jedoch nach Ergebnissen der bisher zu dieser Problemstellung vorliegenden atemphysiologischen und morphologischen Arbeiten offensichtlich nicht zutreffend ist, zumindest aber geteilte Meinungen bestehen (3,12,21,22,23,24,30,31,32,46,48,52,53, 62,78,82,83,87).

Ich habe deshalb übergeordnet die Frage aufgegriffen, wie sich Atemmechanik und pulmonaler Gaswechsel bei diesem Personenkreis verhalten, um nach dem Ausfall atemphysiologischer Parameter zu beantworten, ob der Vorstellung "vollkommener Normalisierung der Atmung" im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale zu folgen ist oder "dauernde" Funktionsstörungen, wenn auch klinisch stumm, anzunehmen sind. Der Beweis der letzteren Arbeitshypothese ließe dann postulieren, daß zur Gruppe, die einen schweren, zum "Dauerasthma" führenden Krankheitsverlauf zeigt, nur graduelle Unterschiede bestehen. Um die Trennschärfe zwischen pathologischen und normalen Meßwertkonstellationen zu erhöhen, ebenso um den Einfluß unterschiedlicher Methodik zu umgehen, der in der Interpretation eigener Ergebnisse im Vergleich zu anderen Autoren nicht unbeachtet bleiben darf, habe ich den Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale ein sog. Normalkollektiv gegenübergestellt, deren Altersquerschnitt gleich war.

Im einzelnen ergaben sich nach dieser Themenstellung folgende Detailfragen:

- 1.) Lassen sich bei Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale im Vergleich zu einem Normalkollektiv Anormalitäten der pulmonalen Funktion nachweisen?

- a.) welches pulmonale Funktionsmuster läßt sich aus der Meßwertkonstellation im Mittel ableiten? (vorausgesetzt, es ist eine pathologische pulmonale Funktion zu erfassen).
 - b.) Welches quantitative Ausmaß besitzen die nachgewiesenen pulmonalen Funktionsstörungen?
 - c.) Ist im Einzelfall oder nur bei statistischer Betrachtung im Mittelwert eine pulmonale Funktionsstörung des Probanden mit asymptomatischem Asthma bronchiale gegenüber einer Normalperson abgrenzbar?
- 2.) Ist allgemein die körperliche Belastbarkeit dieser Probandengruppe im Vergleich zu einem Normalkollektiv eingeschränkt?
- a.) Welchen Verlauf zeigen die verschiedenen pulmonalen Parameter im Belastungsgang gegenüber einem Normalkollektiv?
Bestehen qualitative und quantitative Unterschiede im Belastungsverlauf?
 - b.) Welche leistungslimitierende Faktoren sind im Vergleich zu einem Normalkollektiv zu erkennen?
 - c.) Erfolgt die Leistungslimitierung kardialhämodynamisch, infolge eines pathologischen pulmonalen Gaswechsels oder durch eine pathologische Atemmechanik?
- 3.) Lassen sich anhand von Meßwerten der sog. Ruhe-Lungenfunktion der Grad der Leistungslimitierung bei Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale abschätzen?

II. Methodik

I. Apparative Methoden, Untersuchungsvorbereitungen, Eichungen

Die Messung des bronchialen Strömungswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens erfolgte in einem volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen (Firma Jaeger, Würzburg), die Bestimmung der statischen und dynamischen Atemvolumina im offenen spirometrischen System (Firma Jaeger, Würzburg).

Die Vorbereitungen zur Untersuchung hämodynamischer Meßwerte und Parameter des pulmonalen Gaswechsels wurden auf dem Liegetisch eines Ergometers durchgeführt. Die EKG-Elektroden (Standard-, Brustwandableitungen) wurden angelegt. Der Proband atmete über Mundstück und Atemventil.

Das Atemventil war zusammen mit einem Vierwegehahn auf einer Kunststoffplatte befestigt, die wiederum am freien Ende eines über dem Liegetisch fahrbaren, in seiner Höhe variabel einstellbaren Galgens mit Hilfe metallener Backen angebracht war. Durch diese Anordnung ließ sich die Kunststoffplatte mit Atemventil in drei Achsen bewegen und optimal der jeweiligen Lage des Untersuchten anpassen. Aus einem seitlichen Stutzen des Atemventils wurde kontinuierlich zu gasanalytischen Untersuchungen abgesaugt. Der Inspirationsschenkel des Atemventils war mit beschriebenem Vierwegehahn verbunden, über den dem Patienten Umgebungsluft und verschiedene, in Douglassäcken aufbewahrte Gasgemische wechselweise inspiratorisch zugeleitet werden konnten. Ein kurzer Schlauch verband den Expirationsschenkel des Atemventils mit einem Pneumotachographen-Meßkopf, dessen Ausgang in einem Sammelbeutel mündete (System Firma Jaeger, Würzburg) (Abb. 1).

Um eine sogenannte Rückatmung zu ermöglichen, ein Untersuchungsvorgang, der zur Bestimmung der gemischtvenösen Sauerstoff-

und Kohlensäurepartialdrucke auf unblutigem Wege (18) eingesetzt wurde, wurde zwischen Mundstück und Atemventil ein Zweiwegehahn eingesetzt. Bei der einen Stellung des Hahnes atmete der Proband über das Atemventil, durch Handdrehung ließ sich dann eine Rückatmung in einen kleinen, dem Hahnstutzen aufgesetzten, Atemsack durchführen (Abb.1).

Fortlaufende und punktuelle Analysen in der Expirationsluft erfolgten durch das Massenspektrometer M 3 (Varian Mat, Bremen). Als Einlaßsystem wurde die von Muysers und Mitarbeiter (57) entwickelte dreistufige Anordnung benutzt. Bei der Länge der verwandten Teflonkapillare von 3 - 4 m und einem Unterdruck von 1500 mm H₂O betrug der Gasverbrauch etwa 200 ml/min, die Gaslaufzeit - d.h. die Signalverzögerung - etwa 1 s und die Einstellzeit etwa 200 ms. Diese Daten waren bei den beobachteten Atemfrequenzen und Atemzeitvolumina so gewählt, daß eine Meßwertverfälschung nicht zu erwarten war. Da durch den Einsatz des dreistufigen Einlaßsystems der Einfluß eines nachlaufenden Wasserdampfes auf die Anzeige der Atemgase eliminiert war, gestaltete sich die Eichung des Massenspektrometers einfach. Nach 20 - 30 Atemzügen des Patienten war die Wasserdampfhaut in der Teflonkapillare bereits soweit ausgeprägt, daß erst 2 Minuten nach Beendigung der Wasserdampfzufuhr durch die Atmung ein Abfall des Wasserdampfpartialdrucks eintrat. Während dieses Zeitraumes wurde unter Meßbedingungen das Massenspektrometer mit 3 Eichgasgemischen unterschiedlicher Zusammensetzung (Eichgas I: 18 Vol. % O₂, 2 Vol. % CO₂, Rest N₂; Eichgas II: 15 Vol. % O₂, 4 Vol. % CO₂, Rest N₂; Eichgas III: 12 Vol. % O₂, 6 Vol. % CO₂, Rest N₂) geeicht. Die Eichgasgemische wurden nach dem Mikroanalyseverfahren von Scholander überprüft. Die Eichausschläge sowie die folgenden Messungen am Probanden wurden auf einem Kompensationslinienschreiber mit 2 Schreibsystemen (Firma Höfler, Ettlingen) und einem Mehrfach-Galvanometerschreiber (CEC-Galvomat, Firma Bell-Howell) registriert, deren Einstellzeit unter 100 ms liegt.

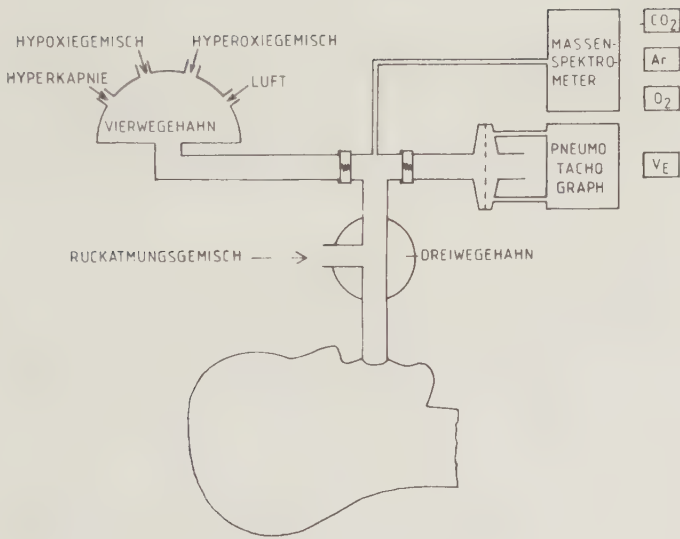


Abb. 1: Schematische Darstellung der zur Untersuchung des pulmonalen Gaswechsels verwandten Versuchsanordnung. Einzelheiten siehe Text.

Die Kalibrierung des Pneumotachographen wurde mit einer graduerten Eichpumpe durchgeführt. Das mit Hilfe eines Volumenintegrators (Firma Jaeger, Würzburg) gewonnene integrierte Pneumotachogramm wurde zur Volumenbestimmung (Atemzeitvolumen) zusammen mit dem Elektrokardiogramm auf einem Mehrfachschreiber (Mingograph, Firma Siemens) aufgezeichnet.

Über die beschriebene Atemventil-Vierwegehahneinheit war sowohl Luftatmung als auch die Atmung bzw. Einmischung verschiedener Gasgemische im inspiratorischen Wechsel möglich (Abb. 1). Bei den in Douglassäcken aufbewahrten Gasgemischen handelte es sich um Gemische folgender Zusammensetzung:

- 1.) Luft
- 2.) Hyperoxiegemisch: 100 Vol % O_2
- 3.) Hypoxiegemisch: 13 Vol % O_2 , Rest N_2
- 4.) Ar-Luftgemisch: 15 Vol % Ar, 21 Vol % O_2 ,
Rest N_2

Für die Rückatmungsversuche wurde ein 8 % CO_2 - N_2 - Gemisch verwandt.

Die arteriellen Blutgaspartialdrucke wurden aus dem Blut des hyperämisierten Ohrläppchens mit Hilfe der Mikroelektroden-einheit der Firma Eschweiler (Kombianalysator Firma Eschweiler), gemessen. Teilweise wurde zur Analyse das IL-Gerät (IL-Cooperation, USA) eingesetzt. Die Eichung erfolgte in üblicher Weise mit zwei Eichgasgemischen unterschiedlicher O_2 und CO_2 -Konzentration.

Der arterielle Systemblutdruck wurde unblutig nach Riva Rocci gemessen.

Da unter Belastung eine Mundstückatmung mit Fehlern (unzureichender Mundschluß bei hohen Belastungsintensitäten)

behaftet sein kann, wurde nach Abschluß der Ruheuntersuchung das Mundstück gegen eine festsitzende, Nase und Mund umschließende Atemmaske (Firma Siemens) getauscht. Ein Anschluß des Inspirationsventils der Atemmaske an den beschriebenen Vierwegehahn erübrigte sich wegen der alleinigen Luftatmung unter Belastung. Das Expirationsventil der Atemmaske wurde über einen weitleumigen Schlauch mit der dargestellten Pneumotachographen- Sammelbeuteleinheit verbunden. Die Teflonkapillare des Massenspektrometers wurden über einen seitlich angebrachten metallenen Stutzen der Atemmaske in das Maskeninnere mundnah eingeführt. Die Probanden wurden im Liegen an einem Fahrradergometer (Firma Jaeger, Würzburg) belastet.

2. Untersuchungsdurchführung

Nach den bodyplethysmographischen und spirometrischen Messungen wurden die Probanden auf dem Liegetisch des Fahrradergometers mit dem beschriebenen Atemventil-Vierwegehahnsystem verbunden. Um die Probanden an die veränderten Atemwiderstandsverhältnisse zu gewöhnen und eine Verfälschung der Meßwerte durch die Versuchsbedingungen selbst zu vermeiden, wurde der eigentliche Untersuchungsgang erst nach einer 10 - 15 minütigen Vorperiode begonnen. In dieser "Eingewöhnungszeit" wurden die im vorangehenden Abschnitt dargestellten Einstellungen und Kalibrierungen der verwandten Meßgeräte und Untersuchungssysteme durchgeführt.

Während der Luftatmung wurde dann Blut zur Bestimmung der arteriellen Blutgase aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen, gleichzeitig wurden die fortlaufend registrierten alveolären (endexpiratorischen) Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke markiert, um eine exakte Berechnung der alveolo-arteriellen Atemgaspartialdruckdifferenzen zu gewährleisten. Durch Umstecken der Teflonkapillare des massenspek-

trometrischen Einlaßsystems in den Sammelbeutel ließen sich die mittleren O_2 und CO_2 -Konzentrationen der Ausatemluft aufzeichnen und dem ebenfalls simultan über das integrierte Pneumotachogramm bestimmten Atemzeitvolumen zuordnen. Der arterielle Systemblutdruck wurde gemessen, das Elektrokardiogramm aufgezeichnet.

Diesem Untersuchungsgang folgte durch Umstellung des Vierwegehahns eine Hyperoxieatmung. Um auch in der Patientengruppe eine weitgehende alveoläre Stickstoffauswaschung zu erreichen, wurde die Hyperoxieatmung auf 10 - 15 Minuten ausgedehnt und erst dann wiederum die arteriellen Blutgase sowie die alveolären(endexpiratorischen) Atemgaspartialdrucke bestimmt.

Nach vorübergehender Luftatmung wurde dann eine Hypoxieatmung angeschlossen. Dem Probanden wurde im momentanen inspiratorischen Sprung genanntes Hypoxiegemisch angeboten und am Verlauf der alveolären (endexpiratorischen) Sauerstoffpartialdrucke der Zeitpunkt abgewartet, an dem ein neuer stationärer Zustand eingetreten war. Danach wurden wiederum die arteriellen Blutgase gemessen, gleichzeitig wurde der alveoläre (endexpiratorische) Sauerstoffpartialdruck markiert. Durch Umstecken der Teflonkapillare in den Mischbeutel ließ sich die mittlere expiratorische Sauerstoffkonzentration aufzeichnen und dem Atemzeitvolumen zuordnen (Abb. 2).

In der Folge atmete der Proband dann ein Ar-Luftgemisch (Abb. 3). Die Argoneinmischung war nach 3 - 5 Minuten beendet, so daß der letzte unter Ruhebedingungen vorgenommene Untersuchungsvorgang, der Rückatmungsversuch, angeschlossen werden konnte.

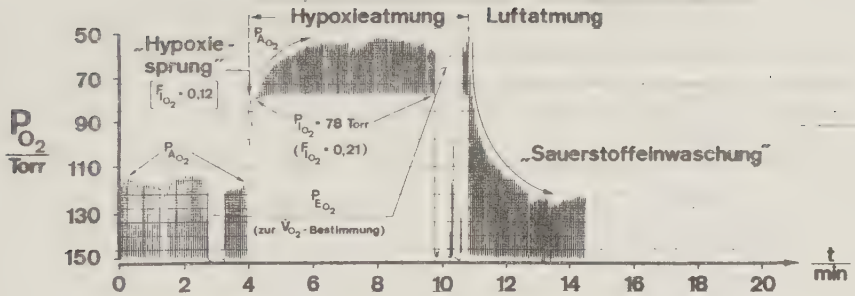


Abb. 2: Verlauf des alveolären (endexpiratorischen) Sauerstoffpartialdrucks bei Übergang von Luft- auf Hypoxieatmung (im sog. Hypoxiesprung) und wiederum nach "Rückstellung" auf Luftatmung. Eine Hypoxieatmung in dargestellter Weise wurde durchgeführt, um den zur Berechnung der O_2 -Diffusionskapazität notwendigen endcapillären O_2 -Druck P'_{cO_2} bestimmen zu können. Unter dem eingestellten Hypoxiegrad 2 entspricht dann der gemessene Pa_{O_2} dem P'_{cO_2} -Wert! Einzelheiten siehe Text.

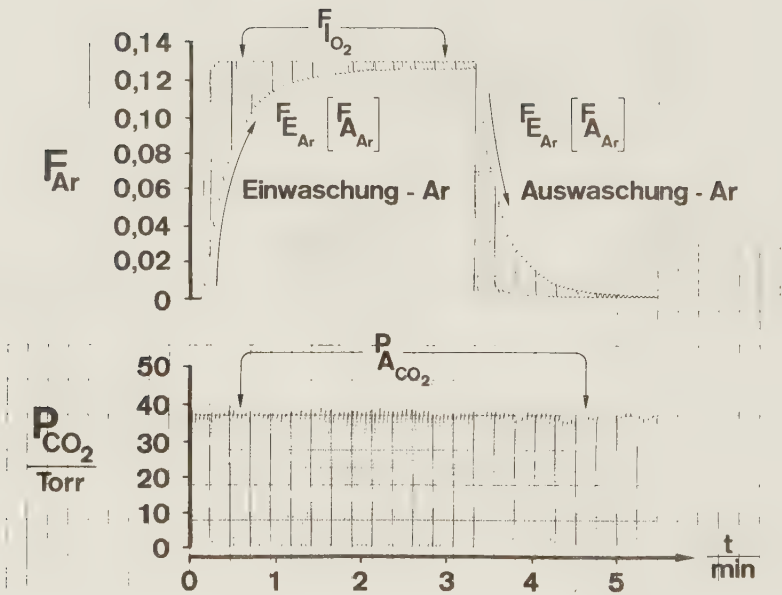


Abb. 3: Darstellung einer sog. alveolären Argon-Ein- und Auswaschung. Einzelheiten siehe Text.

Der mit einer 8 % CO_2 - N_2 - Mischung gefüllte Plastiksack wurde verschlossen auf den Zweigegehahn aufgesetzt, der zwischen Mundstück und Atembeutel gelegen war. Am Ende einer Expiration wurde dann die Hahnstellung gewechselt, so daß bei der folgenden Inspiration der Proband dieses Atemgasgemisch einatmete und dann wiederum in den Plastiksack ausatmete. Diese Rückatmung wurde für 6 - 8 Atemzüge wiederholt. Während des Manövers wurden die "Äquilibrationsskurven" der alveolären (endexpiratorischen) Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke aufgezeichnet (Abb. 4).

Nach diesem von allen Probanden zwar tolerierten, jedoch allgemein mit Dyspnoe beantworteten Untersuchungsgang wurde eine 10 minütige Pause eingelegt, bevor mit der Belastungsuntersuchung begonnen wurde.

Die Probanden, denen dann die beschriebene Atemmaske angelegt worden war, wurden stufenförmig (staircase-Verfahren) ansteigend belastet. Es wurde bei allen Probanden mit einer Belastungsstufe von 25 Watt begonnen, nach jeweils 5 Minuten wurde die Belastungsstufe um 25 Watt auf 50 Watt, 75 Watt usw. gesteigert, bis nach Angabe der Probanden (Dyspnoe, muskuläre Erschöpfung) und/oder objektiven Kriterien (arterieller Systemblutdruck = systolisch 250 mm Hg, diastolisch = 120 mm Hg, Abfall des arteriellen Systemblutdrucks nach vorangehendem Anstieg, Herzrhythmusstörungen für eine akute koronare Ischämie sprechende EKG-Veränderungen, Ausbelastung nach Kriterien der Herzfrequenz) die Belastung abgebrochen wurde.

Die Meßwerte wurden jeweils in der 3. Minute jeder Belastungsstufe gewonnen, so daß für die geprüften Parameter zum Zeitpunkt der Messung auch bei den Probanden mit einem zur Zeit asymptomatischen Asthma bronchiale steady-state-Bedingungen anzunehmen waren (15).

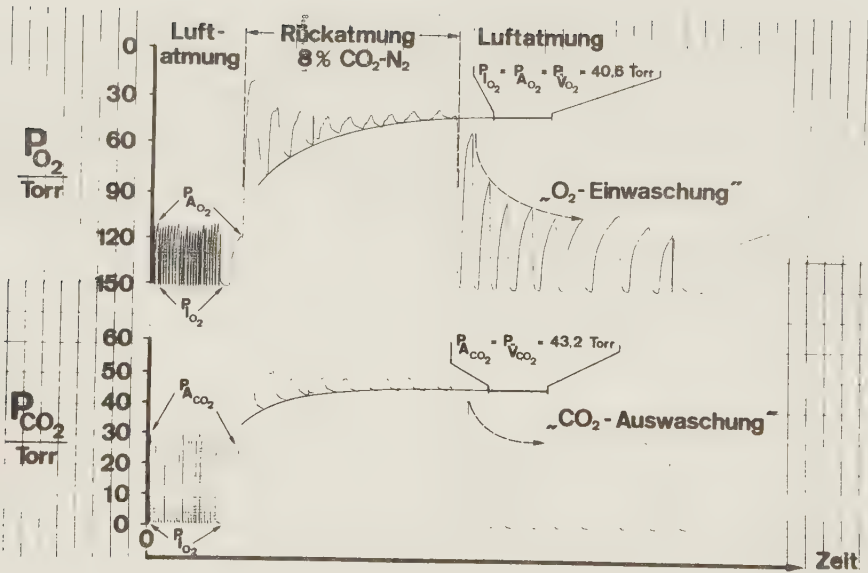


Abb. 4: Unblutige Bestimmung des gemischtvenösen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucks mit der von Döhring (18) angegebenen Rückatmungsmethode. Einzelheiten siehe Text.

Durch dieses Vorgehen, das vermeintlich unterschiedliche Anlaufzeiten der Untersuchungsgruppen berücksichtigte, wurde die vergleichende Betrachtung eines Parameters zwischen den Untersuchungsgruppen gewährleistet.

Die gemessenen Funktionswerte unter Belastung entsprechen den in Ruhe unter Luftatmung bestimmten Parametern.

3. Meßwerte und berechnete Parameter

Nach der Untersuchungsdurchführung wurden folgende Meßwerte, teils kontinuierlich, teils in mehrmaligen Einzelmessungen, bestimmt:

a.) Spirometrie, Bodyplethysmographie

VK	[l]	= Vitalkapazität
RV	[l]	= Residualvolumen
FRK (IGV)	[l]	= funktionelle Residualkapazität
FEV _{1.0}	[l]	= absolute Einsekundenkapazität
FEV _{1.0} /VK	[%]	= relative Einsekundenkapazität
MEF	[l/s]	= mittexpiratorischer Fluß
TK	[l]	= Totalkapazität
R _t	[cmH ₂ O/l/s]	= bronchialer Strömungswiderstand über den Atemzyklus gemittelt, bodyplethysmographisch er- mittelt

b.) Parameter des pulmonalen Gaswechsels, hämodynamische Meßwerte

P _{AO₂}	[Torr]	= alveolärer (endexpiratorischer) Sauerstoffpartialdruck
P _{ACO₂}	[Torr]	= alveolärer (endexpiratorischer) Kohlensäurepartialdruck

P_{aO_2}	[Torr]	= arterieller Sauerstoff- partialdruck
P_{aCO_2}	[Torr]	= arterieller Kohlensäure- partialdruck
F_{EO_2}		= mittlere expiratorische Sauerstoffkonzentration
F_{ECO_2}		= mittlere expiratorische Kohlensäurekonzentration
V_E	[ml]	= Atemzugvolumen
f (AF)	[1/min]	= Atemfrequenz
$\dot{V}_E$	[l/min]	= Atemzeitvolumen
f (HF)	[1/min]	= Herzfrequenz
RR_s		= systolischer systemarteri- eller Blutdruck
RR_d		= diastolischer systemarteri- eller Blutdruck

c.) aus diesen Meßwerten ließ sich eine Reihe weiterer Funktionsparameter berechnen

$V_{Danat.}$	[ml]	= anatomischer Totraum
$V_{Dphysiol.}$	[ml]	= physiologischer Totraum
$V_{Dalv.}$	[ml]	= alveolärer Totraum
V_D/V_T	[%]	= Totraumquotient
$\dot{V}_A$	[l/min]	= alveoläre Ventilation
$\dot{V}_{O_2}$	[ml/min]	= Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}_{CO_2}$	[ml/min]	= Kohlensäureabgabe
RQ		= respiratorischer Quotient
O_2 - Puls		= Sauerstoffpuls
AaD_{O_2}	[Torr]	= alveolo-arterielle Sauer- stoffpartialdruckdifferenz (unter Luft- und Sauer- stoffatmung)
aAD_{CO_2}	[Torr]	= arterio-alveoläre Kohlen- säurepartialdruckdifferenz

d.) aus den Meßdaten des Rückatmungsmanövers (zusammen mit anderen Parametern) ließen sich ermitteln:

$\bar{P}_{\text{VO}_2}$	[Torr]	= gemischtvenöser Sauerstoff- partialdruck
$\bar{P}_{\text{VCO}_2}$	[Torr]	= gemischtvenöser Kohlensäure- partialdruck
avD_{O_2}	[Vol %]	= arterio-venöse Sauerstoff- konzentrationsdifferenz
$\dot{Q}$	[l/min]	= Lungenperfusion

Zur Bestimmung der gemischtvenösen Blutgaspartialdrucke wurde das von Döhring angegebene Rückatmungsverfahren (18) modifiziert angewandt. Um aus den aufgezeichneten Atemgaspartialdruckkurven die gemischtvenösen Blutgaspartialdrucke zu erfassen (Abb. 4), wurden jeweils die endinspiratorischen und endexpiratorischen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckänderungen in Form sog. Umhüllenden miteinander verbunden. Durch Extrapolation dieser Umhüllenden mit einem Kurvenlineal über die Rezirkulationszeit von etwa 20 s hinaus läßt sich dann an dem folgenden abszissenparallelen Kurvenverlauf derjenige Atemgaspartialdruck ablesen, der mit dem präkapillaren pulmonalen Blutgaspartialdruck äquilibriert ist und daher dem gemischtvenösen Blutgaspartialdruck entspricht. Im Gegensatz zur Festlegung des gemischtvenösen Kohlensäurepartialdrucks kann es bei der Bestimmung des gemischtvenösen Sauerstoffpartialdrucks zu einer Überschneidung beider umhüllenden Kurven kommen, die die "Auffindung" des gemischtvenösen Druckwertes erschwert. In diesem Fall ist es zweckmäßig, nur die endexpiratorische Kurve zur Bestimmung des gemischtvenösen Sauerstoffpartialdrucks zu verfolgen, da diese stets einen monotonen Verlauf aufweist (18).

Aus den gemischtvenösen und arteriellen Blutgaspartialdrucken zusammen mit Hb- Gehalt und Hüfnersche Zahl ließ sich dann die arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz bestimmen.

Nach dem Fick'schen Prinzip war weiterhin aus $\dot{V}_{O_2}$ und $\dot{V}_{O_2}$ die Lungenperfusion $\dot{Q}$ und dann das Ventilations-Perfusionsverhältnis $\dot{V}_A/\dot{Q}$ kalkulierbar.

e.) aus Meßdaten der Hypoxieatmung ließen sich berechnen:

$$\begin{aligned} D_{LO_2} \quad \text{ml } O_2 / \text{min. Torr} &= \text{Sauerstoffdiffusionskapazität} \\ D_{LO_2} / \dot{Q} \quad \text{l / Torr} &= \text{Sauerstoffdiffusionskapazitäts-Perfusionsverhältnis} \end{aligned}$$

Die Sauerstoffdiffusionskapazität D_{LO_2} wurde aus während der Hypoxieatmung gemessenen Parametern nach dem Nomogramm von Thews (80) berechnet (Abb. 5).

Folgende Meßwerte werden zu der nomographischen Ablesung benötigt:

1.) der alveoläre Sauerstoffpartialdruck P_{AO_2} . Dieser Wert wurde als endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck unter Luftatmung vor dem Hypoxiesprung aus dem massenspektrometrischen Kurvenverlauf abgelesen.

2.) Der gemischtvenöse Sauerstoffpartialdruck $P_{\bar{V}O_2}$
Es wurde der aus dem Rückatmungsversuch gewonnene Wert eingesetzt.

3.) Der endkapilläre Sauerstoffpartialdruck P_{cO_2} .
Unter Hypoxieatmung kann vorausgesetzt werden, daß der arterielle Sauerstoffpartialdruck dem endkapillären Druckwert weitgehend entspricht. Nachdem der alveoläre Sauerstoffpartialdruck im Hypoxiesprung einen neuen Gleichgewichtszustand erreicht hätte, wurde dann der dem P_{cO_2} Wert gleichzusetzende P_{aO_2} gemessen (Abb. 2).

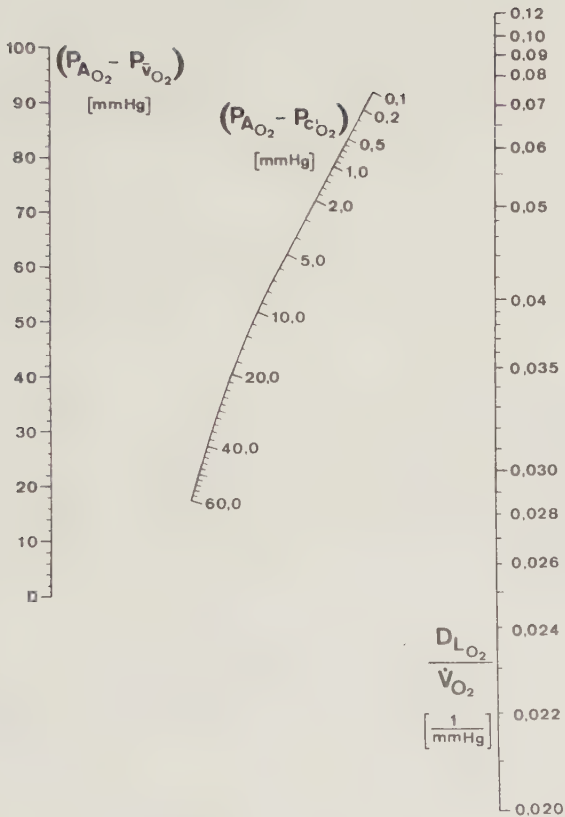


Abb. 5: Nomogramm zur Bestimmung der O_2 -Diffusionskapazität der Lunge (Thews [80]).

Im nächsten Schritt wurden aus diesen Parametern die Differenzwerte $P_{AO_2} - P_{\bar{V}O_2}$ und $P_{AO_2} - P_{cO_2}$ berechnet. Im Thew'schen Nomoграмм wurden dann auf den entsprechenden Leitern diese Werte markiert und durch eine Gerade verbunden. Durch Verlängerung der Geraden auf die $D_{LO_2}/\dot{V}_{O_2}$ Leiter war die den jeweiligen Differenzwerten zuzuordnende $D_{LO_2}/\dot{V}_{O_2}$ Beziehung ablesbar (Abb. 5).

Da $\dot{V}_{O_2}$ bekannt war, konnte D_{LO_2} aus dem ermittelten Quotienten errechnet werden (Abb. 5). Weiterhin ließ sich das Diffusionskapazitäts-Perfusionsverhältnis $D_{LO_2}/\dot{Q}$ bilden.

f.) aus der Argoneinwaschkurve: nach der Methode von Thews (80) wurde eine Kompartimentierung der Argoneinwaschkurve vorgenommen und zusammen mit der alveolären Ventilation die Ventilationsverteilung einer Zweikompartimentlung berechnet. Das Distributionsverhalten der Ventilation wurde durch das Verhältnis $\dot{V}_{A_1}/\dot{V}_{A_2}$ ausgedrückt.

4. Untersuchungskollektive

Entsprechend der Zielsetzung meiner Studie wurden zwei Probandenkollektive untersucht.

Das Kollektiv mit Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale, im folgenden auch als ABK-Kollektiv bezeichnet, umfaßte 13 Personen im Alter zwischen 40 - 65 Jahren, ($\bar{x} = 53 \pm 6,8$ Jahre) (Tab. 1,2). Es handelte sich vorwiegend um Personen, bei denen durch Prick-Testung ein allergisch bedingtes Asthma bronchiale gesichert war ($n = 12$). Alle Probanden waren zum Zeitpunkt definitionsgemäß symptomlos. Die eine bronchiale Obstruktionen zeigenden Parameter befanden sich daher im Mittel im Normbereich oder

wurden nur geringgradig pathologisch verändert gemessen ($R_t \bar{x} = 3,2 \pm 1,5 \text{ cm H}_2\text{O/ l/s}$; $FEV_{1.0}/VK \bar{x} = 63,8 \pm 17,9$). Das Kollektiv der sog. Normalpersonen, das der vorangehenden Probandengruppe (asymptomatisches Intervall Asthma bronchiale) vergleichend gegenübergestellt wurde, setzte sich aus 15 Personen zusammen, die nach ihren Angaben und klinischer Untersuchung kardiopulmonal gesund waren. Der Altersquerschnitt war dem in der Gruppe Altersbronchiale vergleichbar ($\bar{x} = 51 \pm 7,0$ Jahre). Ebenso entsprachen sich die übrigen anthropometrischen Daten: Gewicht = $77 \pm 8,5 \text{ kg}$, Größe = $173 \pm 6,1 \text{ cm}$.

Alle Probanden beider Untersuchungsgruppen wiesen keine Erkrankung des Muskel-Bänder- und Skelettsystems auf, so daß eine Leistungslimitierung unter Belastung durch derartige Erkrankungen ausgeschlossen werden konnte. Ebenso lagen keine Gefäßerkrankungen vor.

Vor den funktionsdiagnostischen Untersuchungen wurden alle Probanden internistisch untersucht und die erhobenen Befunde zusammen mit den anamnestischen Angaben auf eigens für diese Studie entworfene Bögen eingetragen. Die wichtigsten Daten der Gruppe Asthma bronchiale sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

5. Statistische Auswertungen

Alle aufgelisteten Parameter wurden, für beide Gruppen getrennt, in folgender Weise statistisch ausgewertet:

Mittelwertbildung, Standardabweichung der Einzelwerte und des Mittelwertes, Festlegung der range, Bestimmung der Konfidenzbereiche. Der T-Test für unverbundene Stichproben wurde eingesetzt, um statistische Unterschiede zwischen gleichen Parametern beider Untersuchungskollektive zu

sichern. Eine derartige Prüfung wurde für den Parameterverlauf unter Belastung nicht durchgeführt. Es wird lediglich eine Deskription des Parametergangs gegeben, da wegen der zu unterschiedlichen Probandenzahl zwischen beiden Kollektiven während der einzelnen Belastungsstufen eine statistische Bearbeitung nicht gerechtfertigt schien.

Korrelations- und Regressionsrechnungen wurden nur bei einer geringen Anzahl von Parametern durchgeführt. Es wurden jeweils Parameter in ihrer Abhängigkeit geprüft, die eine interpretative Aussage erwarten ließen. Eine breite Anwendung dieser Rechenformen erfolgte nicht, da bei der doch geringen Fallzahl beider Kollektive auch bewiesene signifikante Abhängigkeiten sehr relativ sind.

Die statistische Beratung erfolgte durch Frau Müller (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Universität Mainz).

Pat.Nr. Insign.	Alter [Jahre]	inhalatives Allergen, Nachweis	bronchopulm. Symptome	klinische Befunde	Zweiterkrankg., Komplikationen	Größe [cm]	Gewicht [kg]
1; B.F.	65	Polyallergie: Hausstaub, Haussatbmilbe, Katze; Prick	Belastungs- dyspnoe	Faßthorax	Diabetes mellitus	170	81,5
2; M.H.	57	Polyallergie: Hausstaub, Bettfedern; Prick	-	-	-	178	96,0
3; Sch.F.	55	Hausstaub; Prick	Belastungs- dyspnoe	-	-	170	71,0
4; R.B.	56	Pollengräser; Prick	-	-	Diabetes mellitus	165	70,0
5; D.W.	53	Polyallergie: Pollen-, Hochsommerblütler, Schimmelpilze, Schaf, Holzstaub; Prick	Belastungs- dyspnoe	-	fraglich sekundärer bronchialer Infekt	167	67,0
6; S.A.	40	Polyallergie: Hausstaub, Meerschweinchen, Birke; Prick, Anamnese	-	-	-	174	70,0
7; P.J.	44	Polyallergie: Hausstaub, Sträucherpollen, Pferd, Schaf; Prick	-	-	-	173	73,0
8; G.F.	54	Sommerbaumpollen; Prick	-	-	-	178	73,5
9 Z.O.	58	Hundehaare; Prick	Belastungs- dyspnoe	Faßthorax	fraglich sekundärer Infekt	179	87,0

Tab. 1
weiter S. 24

Pat.Nr. Insign.	Alter [Jahre]	inhalatives Allergen, Nachweis	bronchopulm. Symptome	Klinische Befunde	Zweiterkrankg. Komplikationen	Größe [cm]	Gewicht [kg]
10; W.F.	59	Polyallergie: Hausstaubmilbe, Seide; Prick	-	-	coronare Herzkrankheit	165	65,0
11; N.W.	47	Polyallergie Hausstaubmilbe, Getreidepollen; Prick	-	-	Gicht	164	75,0
12; W.W.	47	Polyallergie: Hausstaub, Schimmelpilze; Prick	-	-	-	181	82,0
13; A.D.	53	Pollen, Spätsommerblütler; Anamnese	-	-	-	172	70,0
$\bar{X}=53,6,8$							$\bar{X}=172,5,7 \quad \bar{X}=75,4,8$

noch Tab. 1

Tab. 1: Klinische und anthropometrische Daten der untersuchten Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale.

Pat. Nr. Insig.	Dauer der Erkrankung [Jahre]	Zahl der "Anfälle" in den letzten 5 Jahren	mittlere "Anfallsdauer" Std. Tge	Dauer des asymptomatischen Intervalls zum letzten Anfall [Monate]	
1; B.F.	43	9	2	8	, 25 ,
2; M.H.	22	7	2	3	
3; Sch.F.	31	5	8	12	
4; R.B.	44	3	4	26	
5; D.W.	30	8	1	14	
6; S.A.	20	11	6	7	
7; P.J.	34	5	1	10	
8; G.F.	38	4	5	24	
9; Z.O.	38	8	2	4	
10; W.F.	29	12	4	5	
11; N.W.	28	9	1	7	
12; W.W.	19	6	12	15	
13; A.D.	36	3	3	36	
	$\bar{x} = 32_{-8,1}$	$\bar{x} = 7_{+3}$		$\bar{x} = 13_{+9,8}$	

Tab. 2

Tab. 2: Klinische und anthropometrische Daten der untersuchten Probanden
im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale.

III. Ergebnisse

1.) Untersuchungen unter Ruhebedingungen

a.) spirometrische und bodyplethysmographische Parameter

In Tabelle 3 und 4 sind die spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter beider Untersuchungskollektive dargestellt. In dieser, wie allgemein in den folgenden Tabellen, sind jeweils neben den Einzelwerten der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung des Einzelwertes s_x angegeben. Die Angaben statistisch signifikanter Unterschiede zwischen einer Funktionsgröße beider Gruppen bezieht sich auf Berechnungen, die mit Hilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt wurden.

Die Vitalkapazität VK des Normalkollektivs liegt im Normbereich, wenn man die von der EGKS angegebenen Grenzwerte (45,73) der Bewertung zugrunde legt. Dieser Parameter ist in der Gruppe ABK gegenüber der EGKS - Sollwertgrenze (45,73) erniedrigt, statistisch läßt sich ein signifikanter Unterschied zum Normalkollektiv sichern.

Während im Normalkollektiv funktionelle Residualkapazität FRK und Residualvolumen RV im Vergleich zu den von Ulmer (84) bzw. der EGKS (45,73) aufgestellten Referenzwerten sich im Sollwertbereich befinden, sind in der Gruppe ABK beide Parameter pathologisch erhöht. Im T-Test kann der gruppenabhängige Unterschied dieser Parameter statistisch signifikant bestätigt werden.

Nach dieser Zuordnung der die Totalkapazität der Lunge bestimmenden Teilvolumina wird im Kollektiv ABK - statistisch gesichert - höhere Totalkapazität bestimmt.

VK [1]		FRK [1]		RV [1]		TK[1]	
NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK
3,50	3,35	4,05	4,78	2,20	4,28	5,70	7,63
4,80	4,55	2,88	5,48	1,68	3,08	6,48	7,63
4,15	4,15	3,83	4,53	2,13	3,28	6,28	7,43
4,20	2,90	2,60	3,05	1,95	4,20	6,15	7,10
4,55	3,40	3,05	5,57	2,20	3,82	6,75	7,22
3,40	2,88	2,38	4,43	1,23	3,38	4,63	6,26
4,85	4,10	3,37	5,41	1,92	3,00	6,77	7,10
4,10	3,70	2,50	3,91	1,70	2,28	5,80	5,98
4,05	4,20	3,30	3,08	2,00	2,71	6,05	6,91
4,85	2,65	4,61	5,25	3,46	2,67	8,31	5,32
4,90	1,68	4,57	7,50	2,82	5,05	7,72	8,70
3,40	4,51	2,90	4,43	2,05	2,36	5,45	7,01
4,80		3,18		1,68		6,48	
5,25		4,05		2,45		7,70	
3,40		2,97		2,27		6,57	
$\bar{x} = 4,28$ $s_x = \pm 0,63$	$\bar{x} = 3,75$ $s_x = \pm 0,61$	$\bar{x} = 3,34$ $s_x = \pm 0,71$	$\bar{x} = 4,78$ $s_x = \pm 1,20$	$\bar{x} = 2,11$ $s_x = \pm 0,52$	$\bar{x} = 3,33$ $s_x = \pm 0,85$	$\bar{x} = 6,39$ $s_x = \pm 0,96$	$\bar{x} = 7,02$ $s_x = \pm 0,87$
$2 P < 0,05\%$		$2 P < 0,001\%$		$2 P < 0,001\%$		$2 P < 0,05\%$	
T - Test							

Tab. 3: Legende sh. Seite 29

Tab. 3

FEV _{1.0} [l]		FEV _{1.0} /VK [%]		AGW [l/min]		MEF [l/min]		R _t [cm H ₂ O/l/s]	
NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK
2,40	2,85	68,6	85,0	77,4	37,8	2,5	5,0	1,9	4,1
3,30	2,80	68,7	61,5	115,2	92,8	6,6	4,4	1,4	6,2
3,05	2,70	73,5	65,0	115,2	84,0	4,4	4,0	1,5	2,5
3,25	1,95	77,4	67,2	120,8	71,2	4,4	2,9	1,9	1,4
3,40	2,50	74,7	70,2	96,4	87,4	8,0	2,5	1,8	1,3
2,85	2,50	83,8	70,5	112,4	80,5	10,0	5,0	0,9	3,7
3,85	1,90	79,3	46,3	165,6	73,0	6,6	3,3	1,1	2,8
3,35	2,05	81,7	55,4	106,2	105,4	6,6	6,5	1,2	2,7
3,25	1,30	80,2	30,0	113,4	85,9	8,0	2,8	3,3	4,8
3,30	1,90	68,0	71,6	116,2	67,6	5,9	0,9	2,0	4,6
4,00	3,55	81,6	46,2	112,8	53,0	5,0	2,2	2,0	3,9
2,60	2,15	76,5	97,2	123,4	98,2	5,0	4,4	1,3	1,3
4,10		85,4		149,4		10,0		1,2	
4,30		81,9		190,8		10,0		2,0	
2,25		66,2		120,6		2,2		3,0	
$\bar{x} = 3,28$ $s_x = +0,60$	$\bar{x} = 2,34$ $s_x = +0,59$	$\bar{x} = 76,5$ $s_x = 6,2$	$\bar{x} = 63,8$ $s_x = 17,9$	$\bar{x} = 122,3$ $s_x = +27,5$	$\bar{x} = 78,0$ $s_x = +19,0$	$\bar{x} = 6,3$ $s_x = +2,5$	$\bar{x} = 3,6$ $s_x = +1,4$	$\bar{x} = 1,7$ $s_x = +0,6$	$\bar{x} = 3,2$ $s_x = +1,5$
2 P < 0,001%		2 P < 0,05 %		2 P < 0,001 %		2 P < 0,001 %		2 P < 0,01 %	

I - Test

Legende zu Tab. 3: Statische Lungenvolumina des untersuchten Normalkollektivs (NK) und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (ABK). Symbole siehe Abschnitt Methodik. Angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert des Einzelwertes und Standardabweichung jedes Parameters. Zusätzlich erfolgte im T-Test für unverbundene Stichproben die Prüfung auf statistisch signifikant zu sichernde Unterschiede für jeden Parameter zwischen beiden Kollektiven.

Legende zu Tab. 4: Dynamische Lungenvolumina und bodyplethysmographisch gemessener bronchialer Strömungswiderstand des Normalkollektivs (NK) und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (ABK). Symbole siehe Abschnitt Methodik. Angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert des Einzelwertes und Standardabweichung jedes Parameters. Zusätzlich erfolgte im T-Test für unverbundene Stichproben die Prüfung auf statistisch signifikant zu sichernde Unterschiede für jeden Parameter zwischen beiden Kollektiven.

Von den dynamischen Lungenvolumina werden die absolute und relative Einsekundenkapazität wiederum im Vergleich zu Sollwertvorschlägen der EGKS (45,73) und einer Schweizer Arbeitsgruppe (10) in der Gruppe Lungengesunder im Normbereich gemessen. In der Gruppe ABK ist die absolute Einsekundenkapazität sowohl gegenüber Referenzwerten als auch im Vergleich zum Normalkollektiv - statistisch gesichert - erniedrigt; für die relative Einsekundenkapazität ist zwar ebenfalls statistisch ein Gruppenunterschied zu erfassen, bezogen auf altersabhängige Sollwerte (51) liegt jedoch auch dieser Parameter in der Gruppe ABK noch im Normbereich. Der mittexpiratorische Fluß ist in der Gruppe ABK signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigt.

Der bodyplethysmographisch gemessene bronchiale Strömungswiderstand liegt in beiden Untersuchungsgruppen im Normbereich, wenn man konventionell die obere Normgrenze dieses Parameters mit $3,5 \text{ cm H}_2\text{O} / \text{l/s}$ festlegt. Allerdings läßt sich im T-Test sichern, daß die bronchiale Resistance zwischen beiden Kollektiven statistisch signifikant unterschiedlich hoch ist, wie es sich schon aus dem Mittelwertverhalten ablesen läßt.

b.) pulmonaler Gaswechsel

b.1.) alveoläre Ventilation, Perfusion und Diffusion der Lunge

In Tabelle 5 sind alveoläre Ventilation, Lungenperfusion und Diffusionskapazität der Lunge für Sauerstoff zusammen mit dem Ventilations- Perfusions-Verhältnis und dem Diffusionskapazitäts - Perfusionsverhältnis beider Untersuchungskollektive gegenübergestellt.

Die alveoläre Ventilation $\dot{V}_A$ des Kollektivs Lungengesunder entspricht im Mittel bekannten Werten lungengesunder Personen (15). Im Vergleich ist durchschnittlich dieser Parameter deskriptiv in der Gruppe ABK erhöht, obwohl aus dieser Gegenüberstellung nicht die Aussage berechtigt ist, daß im Kollektiv ABK eine hyperventilatorische Einstellung der Atmung vorliegt.

$\dot{V}_A$ [l/min]		$\dot{Q}$ [l/min]		$D_{L_{O_2}}$ [ml/min·Torr]		$\dot{V}_A/\dot{Q}$		$D_{L_{O_2}}/\dot{Q}$ [l/Torr]	
NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK
5,2	6,7	5,9	4,4	19,6	9,6	0,88	1,52	0,0033	0,0021
3,7	5,4	4,2	5,6	15	13,5	0,89	0,96	0,0035	0,0024
4,1	4,0	4,7	4,9	16,8	13,4	0,88	0,81	0,0035	0,0027
5,2	3,2	4,3	4,6	18,5	12,2	1,20	0,69	0,0043	0,0026
4,7	4,0	7,0	5,5	29,6	11,5	0,67	0,72	0,0042	0,0020
6,7	5,1	6,4	5,9	26,0	14,0	1,04	0,86	0,0040	0,0023
4,4	5,3	5,6	5,8	24,0	14,4	0,78	0,91	0,0042	0,0025
5,3	6,9	6,1	4,7	24,3	13,4	0,86	1,46	0,0039	0,0029
3,8	6,7	4,7	5,4	21,0	14,2	0,80	1,24	0,0044	0,0026
5,0	5,4	4,4	5,1	25,1	10,1	1,13	1,05	0,0057	0,0020
4,5	4,4	5,8	4,7	25,8	7,8	0,77	0,93	0,0044	0,0017
4,4	4,9	3,6	6,1	14,0	15,4	1,22	0,80	0,0038	0,0025
5,4	6,0	5,3	6,0	21,2	14,6	1,02	1,00	0,0040	0,0024
4,7		6,1		20,2		0,76		0,0033	
5,2		5,8		30		0,89		0,0051	
$\bar{x} = 4,8$ $s_{\bar{x}} = 0,7$	$\bar{x} = 5,2$ $s_{\bar{x}} = 1,1$	$\bar{x} = 5,4$ $s_{\bar{x}} = 0,9$	$\bar{x} = 5,3$ $s_{\bar{x}} = 0,6$	$\bar{x} = 22,1$ $s_{\bar{x}} = 4,8$	$\bar{x} = 12,6$ $s_{\bar{x}} = 2,2$	$\bar{x} = 0,91$ $s_{\bar{x}} = 0,16$	$\bar{x} = 0,98$ $s_{\bar{x}} = 0,22$	$\bar{x} = 0,0041$ $s_{\bar{x}} = 0,0006$	$\bar{x} = 0,0023$ $s_{\bar{x}} = 0,0003$
n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2 P < 0,001	2 P < 0,001	n.s.	n.s.	2 P < 0,001	%
I - Test									

Tab. 5: Legende sh. Seite 33

Tab. 5

Legende zu Tab. 5: Alveoläre Ventilation, Lungenperfusion, Diffusionskapazität der Lunge für Sauerstoff, Ventilations-Perfusionsverhältnis sowie Diffusionskapazitäts-Perfusionsverhältnis der Lunge des untersuchten Normalkollektivs (NK) und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (ABK). Symbole siehe Abschnitt Methodik. Angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert des Einzelwertes und Standardabweichung jedes Parameters. Zusätzlich erfolgte im T-Test für unverbundene Stichproben die Prüfung auf statistisch signifikant zu sichernde Unterschiede für jeden Parameter zwischen beiden Kollektiven.

Die Lungenperfusion $\dot{Q}$, die allein die Perfusion ventilierter Alveolen umfaßt, ist im Normalkollektiv gegenüber angenommenen Normwerten (54) nicht verschieden. In der Gruppe ABK wird im Mittel eine Durchblutung der Lunge bestimmt, die dem Perfusionswert des Kontrollkollektivs entspricht.

Die Diffusionskapazität der Lunge für Sauerstoff D_{LO_2} wird im Normalkollektiv mit 22,1 ml O_2 /min · Torr im Normbereich gemessen. Diese Aussage ist berechtigt, da der in der Regel für die Thew'sche Methode (80) angegebene Normwert der Sauerstoffdiffusionskapazität ($D_{LO_2} = 30$ ml O_2 /min · Torr) sich im Vergleich zu unserem Normalkollektiv auf einen wesentlich jüngeren Personenkreis bezieht. Der Diffusionskapazitätswert der Gruppe ABK muß dagegen als pathologisch erniedrigt angesehen werden. Im T-Test läßt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungskollektiven sichern.

Gemäß der Zuordnung von alveolärer Ventilation und Lungenperfusion beträgt das Ventilations- Perfusionsverhältnis der Lunge $\dot{V}_A/\dot{Q}$ des Normalkollektivs 0,91, ein Wert, der wiederholt für lungengesunde Probanden angegeben wurde (15). Im Kollektiv ABK wird dieses Verhältnis erhöht - allerdings statistisch nicht signifikant - berechnet. Die hyperventilatorische Einstellung von $\dot{V}_A/\dot{Q}$ in dieser Gruppe gegenüber Ruhenormwerten beruht auf der hohen alveolären Ventilation.

Das Diffusionskapazitäts - Perfusionsverhältnis der Lunge $D_{LO_2}/\dot{Q}$ ist im Kollektiv ABK pathologisch erniedrigt. Der Unterschied gegenüber dem Normalkollektiv ist statistisch signifikant.

b.2.) Alveoläre und arterielle Atemgaspartialdrucke,
alveolo-arterielle Atemgaspartialdruckdiffe-
renzen, Toträume, ventilatorische Meßwerte,
Parameter der Argoneinwaschung

In Tabelle 6,7,8 und 9 sind die alveolären und arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke und deren alveolo-arterielle Gradienten aufgelistet, gleichzeitig sind die verschiedenen Toträume ($V_{D\text{anat.}}$, $V_{D\text{physiol.}}$, $V_{D\text{alv.}}$) zusammen mit dem Totraumquotienten V_D/V_T beider Untersuchungskollektive dargestellt. Ebenso sind ventilatorische Meßwerte und Parameter der Argoneinwaschung aufgereiht.

Die alveolären Sauerstoffpartialdrucke des Normalkollektivs der Gruppe Asthma bronchiale entsprechen sich mit $P_{A\text{O}_2} = 105,0$ bzw. $106,1$ Torr; allgemein kann der Druckwert nach Angaben der Literatur (15) einer eukapnischen Ventilations-einstellung zugeordnet werden.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck des Normalkollektivs liegt im Mittel mit $74,9$ Torr im Bereich bekannter alters-entsprechender Normwerte ($40,84$). Im Vergleich wird der arterielle Sauerstoffpartialdruck ABK trotz eines vergleichbaren Altersquerschnitts durchschnittlich 4 Torr niedriger gemessen. In Gegenüberstellungen zu Altersregressionen, die unter streng standardisierten Bedingungen gewonnen wurden, ergibt sich eine unterschiedliche Einordnung. Nach dem von Hertle (40) für diese Altersgruppe angegebenen Referenzwert befindet sich der Mittelwert des Kollektivs ABK noch innerhalb des unteren 2σ - Bereichs dieses Sollwertes. Auch nach den von Burchardi und Harms (11) sowie von Sorbini (74) angegebenen Regressionen liegt der Mittelwert noch in diesem Bereich. Allein wenn man die Sollwertformel von Ulmer (84) benutzt, verläßt der Mittelwert von $70,8$ Torr den unteren Grenzwert des Normalen. Zusammenfassend kann daher geschlossen werden, daß durchschnittlich der arterielle Sauerstoffpartialdruck der Gruppe ABK gegenüber dem Vergleichskollektiv -

P_{AO_2} [Torr]		P_{aO_2} [Torr]		AaD_{O_2} [Torr]		$AaD_{O_2(FiO_2=1)}$	
NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK
105,0	112,5	79,5	65,5	25,5	47,0	132,0	130,0
103,0	110,5	74,5	73,5	28,5	37,0	111,0	102,0
106,0	111,0	78,0	75,0	28,0	36,0	92,0	95,0
95,0	99,5	78,0	72,0	20,0	27,5	101,0	127,0
102,5	100,0	82,0	68,0	21,5	32,0	84,0	128,0
122,5	108,0	82,0	75,0	40,5	33,0	75,0	145,0
104,0	90,0	65,0	62,0	39,0	39,0	98,0	155,0
108,0	117,0	77,0	75,0	31,0	42,0	127,0	150,0
99,0	106,0	73,5	63,0	25,5	43,0	135,0	137,0
108,0	107,0	80,0	68,5	28,0	38,5	105,0	99,0
100,5	101,5	73,0	72,0	27,5	29,5	119,0	105,0
92,0	103,5	67,0	69,0	25,0	34,5	115,0	95,0
123,5		78,0		45,5		129,0	
109,5		73,0		36,5		121,0	
$\bar{x} = 105,0$ $s_{\bar{x}} = 9,2$	$\bar{x} = 106,1$ $s_{\bar{x}} = 5,5$	$\bar{x} = 74,9$ $s_{\bar{x}} = 5,8$	$\bar{x} = 70,8 \pm 5,5$ $s_{\bar{x}} = 5,5$	$\bar{x} = 30,2$ $s_{\bar{x}} = 7,2$	$\bar{x} = 36,0$ $s_{\bar{x}} = 6,7$	$\bar{x} = 112,0$ $s_{\bar{x}} = 19,5$	$\bar{x} = 119,7$ $s_{\bar{x}} = 23,1$
n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
T - Test							

Tab. 6: Legende sh. Seite 40

Tab. 6

$V_{D_{\text{physiol.}}}$ [ml]		$V_{D_{\text{anat.}}}$ [ml]		$V_{D_{\text{alv.}}}$ [ml]		V_D / V_T [%]		$\dot{V}_{A_1} / \dot{V}_{A_2}$	
NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK
256	467	216	260	40	207	32	46	0,48	0,24
325	232	275	147	50	85	66	48	0,32	0,20
285	231	255	172	30	59	52	43	0,57	0,48
188	178	166	183	22	5	30	26	0,79	0,52
136	109	127	109	9	0	22	25	0,46	0,42
235	173	210	165	25	8	38	31	0,81	0,50
137	253	124	210	13	43	27	38	0,33	0,17
169	454	154	410	15	44	32	43	0,47	0,21
242	359	207	213	35	86	33	51	0,35	0,18
242	386	213	314	29	72	40	49	0,66	0,68
286	136	231	131	35	5	41	34	0,60	0,63
197	193	170	169	27	24	34	36	0,41	0,20
140	409	110	297	30	112	19	50	0,20	0,81
254		235		19		35		0,34	
241		217		24		33		0,58	
$\bar{x} = 220$	$\bar{x} = 274$	$\bar{x} = 194$	$\bar{x} = 218$	$\bar{x} = 26,8$	$\bar{x} = 57,6$	$\bar{x} = 35,6$	$\bar{x} = 40,0$	$\bar{x} = 0,49$	$\bar{x} = 0,40$
$s_x = \pm 5,$	$s_x = \pm 124$	$s_x = \pm 50$	$s_x = \pm 86$	$s_x = \pm 10,7$	$s_x = \pm 57,6$	$s_x = \pm 11,5$	$s_x = \pm 9,6$	$s_x = \pm 0,17$	$s_x = \pm 0,21$
n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

I - Test

V_E [ml]		$\dot{V}_E$ [l/min]		$\dot{V}_E$ [l/min]		$\dot{V}_A$ [l/min]	
NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK
790	1050	10	12	7,9	12,6	5,2	6,7
533	525	18	20	9,6	10,5	3,7	5,4
543	535	16	14	8,7	7,5	4,1	4,0
625	690	12	10	7,5	6,9	5,2	3,2
610	431	10	16	6,1	6,9	4,7	4,0
606	547	18	17	10,9	9,3	6,7	5,1
500	656	12	16	6,0	10,5	4,4	5,3
521	1050	16	12	8,3	12,6	5,3	6,9
730	750	8	18	5,8	13,5	3,8	6,7
600	793	14	14	8,4	11,1	5,0	5,4
640	400	12	18	7,7	7,2	4,5	4,4
565	530	12	18	6,8	9,6	4,4	4,9
702	857	8	14	5,6	12,0	5,4	6,0
710		12		8,5		4,7	
730		10		7,3		5,2	
$\bar{x} = 627$ $s_x = + 88,5$	$\bar{x} = 678$ $s_x = + 213$	$\bar{x} = 13$ $s_x = + 3$	$\bar{x} = 15$ $s_x = + 3$	$\bar{x} = 7,6$ $s_x = + 1,4$	$\bar{x} = 10,0$ $s_x = + 2,3$	$\bar{x} = 4,8$ $s_x = + 0,7$	$\bar{x} = 5,2$ $s_x = + 1,1$
n.s.		2 P < 0,05		2 P < 0,01		n.s.	
T - Test							

Tab. 9

Legende zu Tab. 6:

Alveolärer und arterieller Sauerstoffpartialdruck sowie alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (unter Luft- und Hyperoxieatmung) des untersuchten Normalkollektivs (NK) und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (ABK). Symbole siehe Abschnitt Methodik. Angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert des Einzelwertes und Standardabweichung jedes Parameters. Zusätzlich erfolgte im T-Test für unverbundene Stichproben die Prüfung auf statistisch signifikant zu sichernde Unterschiede für jeden Parameter zwischen beiden Kollektiven.

Legende zu Tab. 7:

Arterieller und alveolärer Kohlensäurepartialdruck sowie arterio - alveoläre Kohlensäurepartialdruckdifferenz des untersuchten Normalkollektivs (NK) und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (ABK). Symbole siehe Abschnitt Methodik. Angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert des Einzelwertes und Standardabweichung jedes Parameters. Zusätzlich erfolgte im T-Test für unverbundene Stichproben die Prüfung auf statistisch signifikant zu sichernde Unterschiede für jeden Parameter zwischen beiden Kollektiven.

Legende zu Tab. 8:

Toträume, Totraumquotient sowie Verhältnis der alveolären Ventilation in einer Zweikompartimentlunge des untersuchten Normalkollektivs (NK) und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (ABK). Symbole siehe Abschnitt Methodik. Angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert des Einzelwertes und Standardabweichung jedes Parameters. Zusätzlich erfolgte im T-Test für unverbundene Stichproben die Prüfung auf statistisch signifikant zu sichernde Unterschiede für jeden Parameter zwischen beiden Kollektiven.

Legende zu Tab. 9:

Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Atemzeitvolumen und alveoläre Ventilation des untersuchten Normalkollektivs (NK) und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (ABK). Symbole siehe Abschnitt Methodik. Angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert des Einzelwertes und Standardabweichung jedes Parameters. Zusätzlich erfolgte im T-Test für unverbundene Stichproben die Prüfung auf statistisch signifikant zu sichernde Unterschiede für jeden Parameter zwischen beiden Kollektiven.

- allerdings statistisch nicht gesichert - erniedrigt ist. im Vergleich zu Normwerten anderer Autoren, jedoch noch im unteren Grenzbereich bestimmt wird.

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz $AaDO_2$ des Normalkollektivs muß in Beziehung zu angegebenen Altersregressionen als erhöht gelten (11,54,67,76). Selbst im Vergleich mit der Regressionsgleichung, die für die Altersgruppe der untersuchten Probanden die höchsten alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckgradienten berechnet, liegt der Mittelwert unseres Normalkollektivs ausserhalb des 2σ -Bereichs. Unterstellt man aber, daß die zum Vergleich herangezogenen Regressionen die jeweilige AaD_{O_2} im Altersgang eher unterschätzen, da in Unkenntnis der realen alveolären (massenspektrometrisch bestimmten) Sauerstoffpartialdrucke nach der Alveolarluftformel berechnete Druckwerte zumeist in die Differenzbildung eingingen, ist eine Vergrößerung der $AaDO_2$ des Vergleichskollektivs nicht unbedingt anzunehmen. Diese Aussage ist um so mehr begründet, da arterieller und alveolärer Sauerstoffpartialdruck dieses Kollektivs Normwerten entsprechen. In Übereinstimmung mit Smidt (73), der ab dem 50. Lebensjahr einen oberen Grenzwert von 35 Torr festlegt, und nach vorangehenden Erörterungen sind daher die $AaDO_2$ - Werte unseres Normalkollektivs nicht als pathologisch erhöht anzusehen. In der Gruppe ABK übersteigt allerdings der Mittelwert (36 Torr) den genannten Grenzwert; ein statistisch gesicherter Unterschied zum Normalkollektiv besteht nicht.

Die Messung der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz unter Hyperoxie-Bedingungen ergibt Werte, die zwischen beiden Untersuchungsgruppen nur unwesentlich differieren. Nach der zwischen 89-155 Torr streuenden AaD_{O_2} zu urteilen kann eine pulmonale shunt-Blutmenge angenommen werden, die 5% des Herzzeitvolumens nicht überschreitet (61).

Es ist daher in beiden Untersuchungsgruppen eine normal große Kurzschlußdurchblutung der Lunge zu fordern.

Der arterielle Kohlensäurepartialdruck beträgt im Kollektiv Lungengesunder durchschnittlich 39,3 Torr. Die üblicherweise meßbare arterio-alveoläre Kohlensäurepartialdruckdifferenz von 2 - 3 Torr (15) wird mit einem Mittelwert von 2,9 Torr nicht überschritten. In der Gruppe ABK ist der arterielle Kohlensäurepartialdruck mit 40,6 Torr ebenfalls eukapnisch eingestellt. Da die arteriellen und alveolären Kohlensäurepartialdrucke in diesem Kollektiv stärker differieren, entstehen Gradienten, die im Mittel mit 5,1 Torr als pathologisch erhöht angesehen werden müssen. Der aAD_{CO_2} - Wert ist allerdings zwischen beiden Untersuchungsgruppen nicht statistisch signifikant verschieden.

Entsprechend der im Durchschnitt hohen alveolo-arteriellen Kohlensäurepartialdruckdifferenz der ABK-Gruppe findet sich eine Zunahme des physiologischen Totraums $V_{Dphysiol.}$. Da eine Vergrößerung des physiologischen Totraums allein durch eine Atemfrequenz- und Atemzugvolumina abhängige Erhöhung des anatomischen Totraums vorgetäuscht werden kann, wurde gleichzeitig der anatomische Totraum $V_{Danat.}$ und durch Differenzbildung der alveoläre Totraum $V_{Dalv.}$ berechnet, der allein den funktionellen Totraum erfaßt. Obwohl der anatomische Totraum gegenüber bekannten Normwerten (15) erhöht ist, zeigt sich im Mittel eine Erhöhung des Alveolartotraums, auch wenn man die Altersabhängigkeit dieses Parameters berücksichtigt (40). Die Erhöhung des Totraumquotienten V_D/V_T im Mittel auf 40% muß daher auf einen pathologisch vergrößerten Alveolartotraum bezogen werden. Auch bei diesen Parametern ließ sich allerdings ein signifikanter Unterschied zum Normalkollektiv nicht sichern.

Diese Trennung gelingt bei Prüfung des Gruppenunterschiedes des Atemzeitvolumens. Wohl infolge des differenten Totraum-

quotienten in beiden Kollektiven wird das Atemzeitvolumen-statistisch gesichert- in der Gruppe ABK höher gemessen. Ebenso ist eine unterschiedliche Zuordnung von Atemfrequenz und Atemzugvolumen zwischen beiden Kollektiven zu erkennen. Bei gleichem Atemzugvolumen wird in der Gruppe ABK die Atemfrequenz statistisch gesichert höher gemessen.

Das aus der Argoneinwaschung berechnete Verhältnis der alveolären Ventilation in Kompartiment 1 und 2 - in einer angenommenen Zweitkompartimentlung - beweist die gegenüber dem Normalkollektiv inhomogene Ventilationsverteilung in der ABK-Gruppe. Allerdings ist wegen der breiten Streuung der Einzelwerte die Sicherung des Unterschiedes statistisch nicht möglich.

c.) hämodynamische Parameter

Neben der schon besprochenen Lungenperfusion werden die gemischtvenösen Blutgaspartialdrucke, die arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz, systemarterieller Blutdruck und Herzfrequenz in Tabelle 10 gegenübergestellt.

Die gemischtvenösen Blutgaspartialdrucke liegen bei beiden Untersuchungskollektiven im Normbereich wenn man einen Streubereich $P_{\bar{V}O_2}$ 36-43 Torr bzw. $P_{\bar{V}CO_2}$ 44-50 Torr voraussetzt. Ebenso ist die arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz nicht erhöht, ein Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen ist statistisch nicht zu sichern.

Herzfrequenz, systolischer und diastolischer systemarterieller Blutdruck entsprechen in Ruhe gemessenen Normwerten.

$\dot{Q}$ [l/min]		avD _{O₂} [Vol. %]		P _{V_{O₂}} [Torr]		P _{V_{CO₂}} [Torr]		HF [l/min]		systol. system-art. Blutdruck [mm Hg]		diastol. system-art. Blutdruck [mm Hg]	
NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK	NK	ABK
5,9	4,4	4,7	7,5	37	43	45	46	86	88	130	145	85	85
4,2	5,6	3,9	6,1	39	42	49	45	65	58	200	140	115	100
4,7	4,9	4,4	5,0	43	42	50	48	63	71	145	150	90	100
4,3	4,6	5,1	6,8	40	41	44	49	57	68	145	140	90	80
7,0	5,5	3,8	4,6	44	41	48	46	60	65	140	120	90	80
6,4	5,9	4,6	4,6	37	37	48	49	67	78	140	120	90	85
5,6	5,8	4,1	4,8	38	40	48	50	74	82	160	150	115	95
6,1	4,7	4,7	4,7	38	35	51	45	90	93	150	105	90	75
4,7	5,4	4,8	4,5	38	36	47	45	64	90	105	150	85	85
4,4	5,1	5,5	5,0	39	39	46	53	75	83	160	140	80	95
5,8	4,7	4,6	4,6	35	35	47	50	63	57	150	135	90	95
3,6	6,1	5,3	3,7	42	38	49	48	106	70	160	140	100	90
5,3	6,0	5,3	6,0	41	39	48	48	78	85	140	135	90	95
6,1		5,0		37		48		64		140		95	
5,8		4,0		45		43		78		160		110	
$\bar{x} = 5,4$ $s_x = \pm 0,9$	$\bar{x} = 5,3$ $s_x = \pm 0,6$	$\bar{x} = 4,6$ $s_x = \pm 0,5$	$\bar{x} = 5,2$ $s_x = \pm 1,0$	$\bar{x} = 39,5$ $s_x = \pm 2,9$	$\bar{x} = 39,0$ $s_x = \pm 2,7$	$\bar{x} = 47,0$ $s_x = \pm 2,2$	$\bar{x} = 48,0$ $s_x = \pm 2,4$	$\bar{x} = 73$ $s_x = \pm 13$	$\bar{x} = 76$ $s_x = \pm 12$	$\bar{x} = 149$ $s_x = \pm 19$	$\bar{x} = 136$ $s_x = \pm 13$	$\bar{x} = 94$ $s_x = \pm 10$	$\bar{x} = 89$ $s_x = \pm 8$
n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	

T - Test

Legende zu Tab. 10: Hämodynamische Parameter, arterio-venöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz sowie gemischtvenöse Sauerstoff- und Kohlen-säurepartaildrucke des untersuchten Normalkollektivs (NK) und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (ABK). Symbole siehe Abschnitt Methodik. Angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert des Einzelwertes und Standardabweichung jedes Parameters. Zusätzlich erfolgte im T-Test für unverbundene Stichproben die Prüfung auf statistisch signifikant zu sichernde Unterschiede für jeden Parameter zwischen beiden Kollektiven.

2.) Untersuchungen unter Belastungsbedingungen

- a.) alveoläre und arterielle Atemgaspartialdrucke, alveolo- arterielle Atemgasdruckdifferenzen

In Tabelle 11 und 12 sind die alveolären und arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdrucke sowie die alveolo-arteriellen Atemgaspartialdruckdifferenzen beider Untersuchungskollektive im Belastungsverlauf gegenüber gestellt.

Im Normalkollektiv fallen die alveolären (endexpiratorischen) Sauerstoffpartialdrucke bis zu einer Belastungsstufe von 75 Watt gering gegenüber dem Ruhewert ab, um dann während des weiteren Belastungsverlaufs fortlaufend bis auf Werte von 120 Torr anzusteigen. In der Gruppe ABK ist grundsätzlich der gleiche Gang dieses Parameters zu erkennen, allerdings wird nach dem anfänglichen Abfall der Ruhewert, im Vergleich zum Normalkollektiv, bei einer geringeren Belastungsstufe (50 Watt) im Mittel überschritten. Stellt man die den einzelnen Belastungsstufen entsprechenden alveolären(endexpiratorischen)Sauerstoffpartialdrucke beider Gruppen gegenüber, ist zu erkennen, daß bei vergleichbaren Druckwerten die Belastungsintensität des Normalkollektivs annähernd um das Doppelte so hoch eingestellt ist als in der Gruppe ABK.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck zeigt im Mittel im Belastungsverlauf des Normalkollektivs einen Anstieg um 5 Torr. Wegen der im Bereich höherer Belastungsstufen im Vergleich zu anfänglichen Belastungsgraden geringeren Probandenzahl ist ein statistisches Vorgehen, wie schon betont, nicht gerechtfertigt, und nur eine Deskription dieses Verhaltens zu geben. Beschränkt man die Aussage auf die Belastungsstufen 25 - 100 Watt, ist lediglich ein 1 - 2 Torr betragender P_{aO_2} - Anstieg zu erkennen. In der Gruppe ABK

Normalkollektiv

	n	P_{aO_2} [Torr]	P_{AO_2} [Torr]	AaD_{O_2} [Torr]	P_{aCO_2} [Torr]	P_{ACO_2} [Torr]	$aADCO_2$ [Torr]
Ruhe	15	74,9 ± 5,8	105 ± 9,2	30,2 ± 7,2	39,3 ± 3,7	39,6 ± 5,2	2,6 ± 2,9
25 Watt	15	74,8 ± 5,6	103,0 ± 7,7	28,2 ± 8,1	41,1 ± 7,3	38,6 ± 5,7	2,9 ± 3,3
50 Watt	15	76,0 ± 5,8	105,6 ± 7,0	28,9 ± 6,7	41,8 ± 3,3	39,6 ± 5,6	2,0 ± 3,5
75 Watt	14	76,5 ± 5,5	107,1 ± 5,5	29,5 ± 7,4	41,8 ± 3,9	39,6 ± 5,9	1,8 ± 3,4
100 Watt	14	77,1 ± 5,1	111,7 ± 5,9	33,7 ± 6,7	41,3 ± 3,8	38,6 ± 6,9	1,9 ± 4,1
125 Watt	11	77,8 ± 6,5	114,2 ± 6,8	35,3 ± 7,4	39,8 ± 4,6	37,7 ± 7,7	1,5 ± 4,5
150 Watt	7	78,8 ± 7,1	119,8 ± 4,4	40,0 ± 8,2	37,5 ± 4,5	36,3 ± 6,2	1,1 ± 4,3
175 Watt	2	78,5 ± 9,1	121,2 ± 3,8	42,7 ± 13,0	34,0 ± 1,4	33,2 ± 1,7	0,7 ± 0,3
200 Watt	1	79,5 -	125,0 -	45,5 -	30,0 -	29 -	1,0 -

Legende zu Tab. 11: Alveoläre und arterielle Atemgaspartialdrucke sowie alveolo-arterielle Atemgaspartialdruckdifferenzen des untersuchten Normalkollektivs im Belastungsverlauf. Einzelwerte, Standardabweichung des Einzelwertes. Symbole siehe Kapitel Methodik.

Tab. 11

Asthma bronchiale

	n	P_{aO_2} [Torr]	P_{AO_2} [Torr]	AaD_{O_2} [Torr]	P_{aCO_2} [Torr]	P_{ACO_2} [Torr]	$aADCO_2$ [Torr]
Ruhe	13	$70,8 \pm 5,5$	$106,1 \pm 5,5$	$36,0 \pm 6,7$	$40,6 \pm 3,6$	$35,8 \pm 5,3$	$5,1 \pm 3,7$
25 Watt	13	$69,1 \pm 7,9$	$101,9 \pm 6,3$	$32,8 \pm 10,8$	$42,3 \pm 3,5$	$38,2 \pm 4,7$	$4,1 \pm 2,7$
50 Watt	11	$73,9 \pm 7,1$	$107,2 \pm 6,0$	$34,2 \pm 8,2$	$42,3 \pm 4,5$	$37,7 \pm 4,5$	$5,2 \pm 2,9$
75 Watt	9	$75,7 \pm 7,9$	$108,8 \pm 6,3$	$36,1 \pm 10,1$	$43,3 \pm 4,8$	$38,0 \pm 3,7$	$5,5 \pm 2,2$
100 Watt	6	$79,6 \pm 7,9$	$119,0 \pm 9,2$	$39,3 \pm 14,5$	$39,8 \pm 3,5$	$31,5 \pm 5,5$	$8,0 \pm 3,8$

Legende zu Tab. 12: Alveoläre und arterielle Atemgaspartialdrucke sowie alveolo-arterielle Atemgaspartialdruckdifferenzen der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall. Mittelwert, Standardabweichung des Einzelwertes. Symbole siehe Kapitel Methodik.

Tab. 12

wird nach einem anfänglichen Abfall ein stetiger Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks beobachtet, so daß der arterielle Sauerstoffpartialdruck im Mittel den Ruhe-Sollwert dieser Altersgruppe erreicht.

Entsprechend dieser Zuordnung der die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bestimmenden Parameter, nimmt die $AaDO_2$ während der Belastung ab, um zum Belastungs-ende hin wieder anzusteigen. Die Weitung der $AaDO_2$ über den Ruhewert wird in der Gruppe ABK bei niedrigeren Belastungsstufen als im Vergleichskollektiv beobachtet.

Der arterielle Kohlensäurepartialdruck steigt im Normal-kollektiv während der ersten Belastungsstufen gering um 1 - 2 Torr an. Ab einer Belastungsstufe von 100 Watt beginnt der Meßwert wiederum zu fallen, ohne daß jedoch durchschnittlich hypokanische arterielle Kohlensäure-partialdruckwerte erreicht werden. Da der alveoläre (endex-spiratorische) Kohlensäurepartialdruck anfänglich ebenfalls einen Anstieg zeigt, der größer als der des arteriellen Wertes ist, tritt eine Zunahme der arterio- alveolären Kohlensäurepartialdruckdifferenz ein, negative Gradienten werden beobachtet. Nach höheren Belastungsstufen hin "spielt" sich dann die aAD_{CO_2} auf einen konstanten, gegenüber den Ruhebedingungen erniedrigten Wert ein. In der Gruppe ABK ist korrespondierend zum Verlauf des Normalkollektivs ein Anstieg des arteriellen Kohlensäurepartialdrucks zu erkennen. Ebenso tritt anfänglich ein Abfall des arterio- alveolären Kohlensäurepartialdruck-Gradienten ein, der aber schon bei 50 Watt den Ausgangswert wieder überschreitet und bei höchsten Belastungsstufen dann im Mittel mit 8 Torr erhöht berechnet wird.

b.) Atemzeitvolumen, alveoläre Ventilation, Toträume,
Atemäquivalent

In Tabelle 13 und 14 ist der Verlauf des Atemzeitvolumens,

Normalkollektiv

	n	V_E [ml]	f [1/min]	$\dot{V}_E$ [l/min]	V_D phys. [ml]	V_D / V_T [%]	$\dot{V}_A$ [l/min]	AÄ
Ruhe	15	627 ± 88	12 ± 3	7,6 ± 1,5	220 ± 57	35 ± 11	4,8 ± 0,7	26 ± 8
25 Watt	15	1150 ± 312	17 ± 4	19,6 ± 3,6	322 ± 211	33 ± 12	13,1 ± 5,1	21 ± 5
50 Watt	15	1560 ± 316	20 ± 4	30,8 ± 6,6	485 ± 202	3 ± 14	18,7 ± 7,2	26 ± 7
75 Watt	14	1860 ± 302	23 ± 6	42,7 ± 6,3	431 ± 150	24 ± 10	29,5 ± 9,7	26 ± 8
100 Watt	14	2130 ± 300	27 ± 7	57,9 ± 12,4	497 ± 220	24 ± 11	40,2 ± 12,5	29 ± 7
125 Watt	11	2390 ± 531	32 ± 9	73,9 ± 16,8	567 ± 240	24 ± 10	49,6 ± 18,7	29 ± 9
150 Watt	7	2690 ± 435	35 ± 7	93,1 ± 17,5	582 ± 168	22 ± 6	63,5 ± 27,8	31 ± 6
175 Watt	2	2750 ± 45	38 ± 0	104,4 ± 1,7	584 ± 14,0	16 ± 7	87,1 ± 5,8	33 ± 7
200 Watt	1	2840 -	44 -	1248 -	-	-	-	39 ± 6

Legende zu Tab. 13: Ventilatorische Parameter, Toträume sowie Atemäquivalent des untersuchten Normalkollektivs im Belastungsverlauf. Mittelwert, Standardabweichung des Einzelwertes. Symbole siehe Kapitel Methodik.

Tab. 13

Asthma bronchiale

	n	V_E [ml]	f [1/min]	$\dot{V}_E$ [l/min]	$V_{D \text{ phys.}}$ [ml]	V_D / V_T [%]	$\dot{V}_A$ [l/min]	AA
Ruhe	13	680+213	15 ± 3	10,0 ± 2,3	275 ± 123	40 ± 9	5,2 ± 1,1	36 ± 8
25 Watt	13	1240+240	21 ± 4	26,0 ± 7,3	398 ± 152	32 ± 8	16,2 ± 3,6	26 ± 5
50 Watt	11	1520+513	22 ± 5	33,5 ± 3,7	586 ± 148	38 ± 6	20,6 ± 2,9	28 ± 4
75 Watt	9	1770+350	26 ± 5	46,0 ± 5,9	642 ± 144	36 ± 4	29,3 ± 4,1	29 ± 7
100 Watt	6	2480+375	29 ± 8	72,4 ± 6,0	1065 ± 134	42 ± 5	41,1 ± 3,8	37 ± 6

Legende zu Tab. 14 Ventilatorische Parameter, Toträume sowie Atemäquivalent der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall im Belastungsverlauf. Mittelwert, Standardabweichung des Einzelwertes. Symbole siehe Kapitel Methodik.

der Atemfrequenz, des Atemzugvolumens, der alveolären Ventilation, des physiologischen Totraums, des Totraumquotienten und des Atemäquivalents beider Untersuchungsgruppen während des Arbeitsversuches dargestellt. Um die Aussagen zu veranschaulichen, sind gleichzeitig aufgereichte Parameter zur jeweils mit ihr verbundenen Sauerstoffaufnahme - als Ausdruck der Belastungsintensität - in Abbildungen in Beziehung gesetzt, teilweise ist auch die Abhängigkeit von der Kohlensäureabgabe aufgezeichnet (Abb. 6,7,8,9,10,11).

Das Atemzeitvolumen $\dot{V}_E$ nimmt im Normalkollektiv während der ersten Belastungsstufen in Abhängigkeit zur Sauerstoffaufnahme linear zu (Tab. 13, Abb. 6). In einem Belastungsbereich von 125 Watt, entsprechend einer Sauerstoffaufnahme von 2400 - 2500 ml O_2 , verliert sich die lineare Beziehung, das Atemzeitvolumen steigt dann überproportional im Verhältnis zur weiteren Zunahme der Sauerstoffaufnahme an. Obwohl dieser Verlauf wegen der mit zunehmender Belastungsintensität abnehmenden Probandenzahl in seiner graphischen Darstellung unsicher erscheint, läßt sich eine derartige Beziehung aus der Zuordnung weiterer Parameter - respiratorischer Quotient, Atemäquivalent, Sauerstoffpuls - zu dem Sauerstoffaufnahmebereich, der den Übergang von einer linearen in eine curvilineare Funktion bezeichnet, im Vergleich zur Literatur (19,39,42,88) wahrscheinlich machen. Die Beziehung zwischen Atemzeitvolumen und Kohlensäureabgabe ist ebenfalls über einen weiten Bereich zunehmender Belastungsintensität linear. Infolge des anfänglich zwischen 0,73 - 0,87 sich bewegenden respiratorischen Quotienten verläuft die Kurve fast parallel gegenüber der $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$ Beziehung zu höheren Atemzeitvolumina versetzt; erst in dem Belastungsbereich, in dem das Atemzeitvolumen die lineare Abhängigkeit zur Sauerstoffaufnahme verläßt nähern sich beide Kurvenverläufe weitgehend und kreuzen sich schließlich.

Dieser Punkt bezeichnet einen respiratorischen Quotienten von 1. Zu beachten ist, daß die Beziehung $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ im Gegensatz zu $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$ auch noch über den Sauerstoffaufnahmebereich von 2400 - 2500 ml O_2 /min hinaus linear verläuft und erst dann in eine alineare Funktion übergeht, wenn sich die Verläufe überschneiden haben.

Der Verlauf der Beziehungen $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$ bzw. $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ist in der Gruppe ABK (Tab. 14, Abb. 7) verschieden von dem des Normalkollektivs. Die Abhängigkeit $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$ ist bis zu einem Sauerstoffaufnahmebereich von 1500 ml O_2 /min linear, folgend steigt dann das Atemzeitvolumen überproportional zur Sauerstoffaufnahme an. Allgemein werden bei vergleichbarer Sauerstoffaufnahme höhere Atemzeitvolumina als im Normalkollektiv gemessen. Der die Beziehung $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ beschreibende Kurvenverlauf ist wiederum parallel gegenüber dem Verlauf $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$ zu höheren Atemzeitvolumina versetzt; im Gegensatz zum Normalkollektiv ist dieser Verlauf auch im alinearen Kurvenbereich zu verfolgen, so daß eine Überkreuzung der Kurvenverläufe nicht eintritt und auch bei Extrapolation nicht zu erwarten wäre. Aus diesem unterschiedlichen Verhalten beider Beziehungen zwischen den Gruppen kann gefolgert werden, daß dem Übergang in einen alinearen Kurvenverlauf differente (patho-) physiologische Mechanismen zugrunde liegen.

Formal ist aus den Interrelationen von Atemzeitvolumina $\dot{V}_E$ und alveolärer Ventilation $\dot{V}_A$ im Belastungsablauf abzuleiten, daß in der Gruppe ABK der alineare Anstieg des Atemzeitvolumens auf eine bei höheren Belastungsintensitäten ebenfalls überproportionale Zunahme der Totraumventilation bezogen werden muß (Tab. 14, Abb. 9). Vergleicht man den Gang der alveolären Ventilation über den Arbeitsversuch zwischen beiden Gruppen (Tab. 13, 14, Abb. 8, 9), so sind die

in Abhängigkeit zur Sauerstoffaufnahme berechneten Werte in den untersuchten Kollektiven weitgehend identisch. Der Verlauf ist linear zur Belastungsintensität. Auch in dem Abschnitt des Arbeitsversuches, in dem die Beziehung $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$ des Normalkollektivs noch linear verläuft, die Gruppe ABK jedoch schon den beschriebenen alinearen Anstieg zeigt, entsprechen sich die Werte der alveolären Ventilation in beiden Kollektiven, so daß der überproportionale Anstieg von $\dot{V}_E$ zwischen 1500 - 2000 ml O_2 /min auf eine momentane, als extrem zu bezeichnende Totraumzunahme hinweist. Vergleicht man die Totraumventilation, so ist die des Normalkollektivs in diesem Bereich um die Hälfte geringer!

Allgemein ist der Gang des physiologischen Totraums im Belastungsverlauf zwischen beiden Untersuchungsgruppen verschieden (Tab. 13,14, Abb. 10). Im Normalkollektiv steigt der Totraum $V_{Dphysiol.}$ während der ersten Belastungsstufen steil an, um dann bei höheren Belastungsintensitäten nur noch unverhältnismäßig gering zuzunehmen und sich einem Endwert zu nähern. Dieser Verlauf ist in der Literatur belegt (2); ebenso stimmen meine Werte mit Untersuchungen überein, die unter erschöpfender Belastung bei Atemzugvolumina > 3 l einen Anstieg des Totraums auf das 4-bis 5fache des Ruhewertes belegen (86). Im Kollektiv ABK ist der Anstieg des Totraums unter Belastung anfangs (bis 800 - 1000 ml O_2 /min) kaum steiler als im Normalkollektiv; im Gegensatz zu dieser Untersuchungsgruppe steigt jedoch dann im weiteren Belastungsverlauf der Totraum exponentiell zu Werten an, die im Mittel 1065 ml erreichen.

Im Vergleich zur Totraumzunahme steigt das Atemzugvolumen bei beiden Untersuchungskollektiven bis zu einer Belastungsintensität von 1000 ml O_2 /min stärker an, so daß der Totraumquotient V_D/V_T abfällt (Tab. 13,14, Abb. 11). Der V_D/V_T

Abfall ist in der ABK-Gruppe absolut und auch in Beziehung zum Ruhewert wesentlich größer als im Normalkollektiv. Entsprechend diesem Verhalten gleichen sich die Totraumquotienten beider Untersuchungsgruppen in diesem Belastungsbereich fast an. Im weiteren Arbeitsversuch dissoziieren jedoch dann die Verläufe des Totraumquotienten. Während im Normalkollektiv V_D/V_T stetig weiter im Mittel bis auf 16 % abfällt, ist in der Gruppe ABK ein Anstieg zu erkennen, so daß schließlich im Bereich der für diese Gruppe höchsten Belastungsstufe (Sauerstoffaufnahme 1400 - 2000 ml O_2 /min) mit einem Totraumquotienten von 42 % der Ruhewert überschritten wird.

Diese, im vorangehenden dargestellten Zusammenhänge, werden auch aus dem Verlauf des Atemäquivalents evident (Tab. 13, 14). Das Atemäquivalent, ein Maß für die "Ökonomie der Atmung" (39), sinkt im Normalkollektiv während der ersten Belastungsstufen unter den Ruhewert ab. Obwohl der Verlauf nicht dem üblicherweise gefundenen Gang entspricht (39) - der Minimalwert wird nicht bei einer Belastungsstufe gefunden, der im Bereich der Ausdauergränze (ca. 50 % der aeroben Leistungsfähigkeit) liegt -, kann geschlossen werden, daß bis zu mittleren Belastungsstufen (Sauerstoffaufnahme ungefähr 2000 ml O_2 /min) die Effizienz der Atmung besser als unter Ruhebedingungen ist. In der Folge wird dann der Ruhewert von 25 überschritten, das Atemäquivalent nähert sich dem Wert 30, um diesen dann im Mittel zu überschreiten. In der Gruppe ABK fällt das in Ruhe infolge Überventilation erhöhte Atemäquivalent ebenfalls ab. Im Vergleich zum Normalkollektiv steigt es jedoch dann bei einer wesentlich niedrigeren Belastungsstufe in eine Größenordnung von 30 - 35, die den Eintritt in den Grenzbereich der Leistungsfähigkeit anzeigt (39, 42).

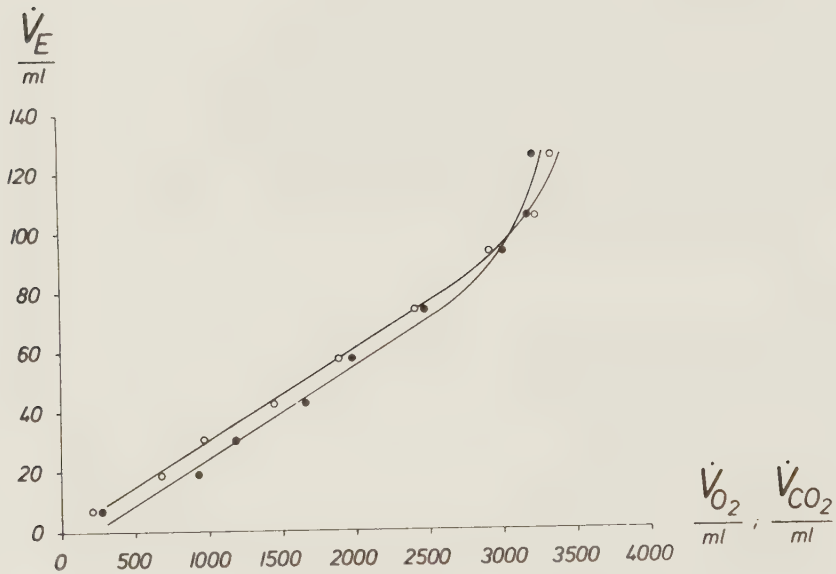


Abb. 6: Beziehung zwischen Atemzeitvolumen ($\dot{V}_E$, Ordinate) und Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}_{O_2}$, Symbol o, Abszisse) bzw. Kohlensäureabgabe ($\dot{V}_{CO_2}$, Symbol ■, Abszisse) bei dem untersuchten Normalkollektiv im Belastungsablauf. Die eingezeichneten Werte entsprechen den jeweiligen Mittelwerten bei den unterschiedlichen Belastungsstufen (siehe Tabellen 13,15). $\dot{V}_{O_2}$ bzw. $\dot{V}_{CO_2}$ sind als Maß der Belastungsintensität aufzufassen. Beschreibung der Parameterverläufe erfolgt im Text.

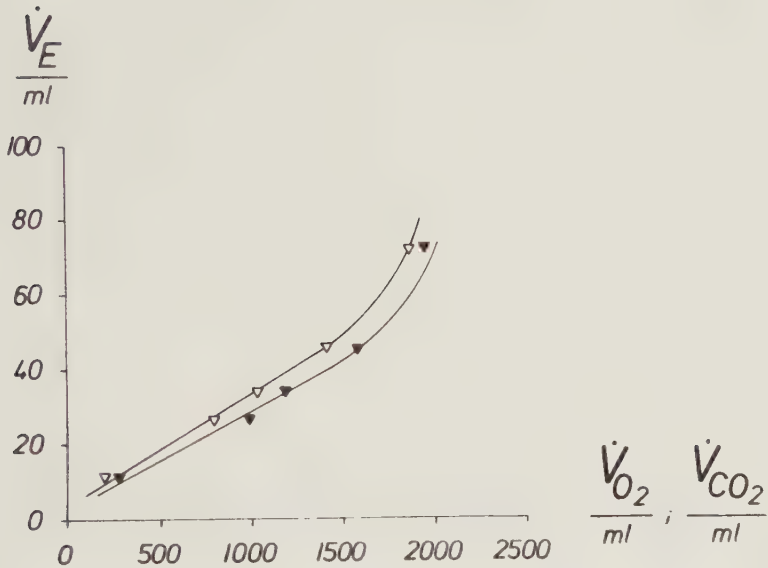


Abb. 7: Beziehung zwischen Atemzeitvolumen ($\dot{V}_E$, Ordinate) und Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}_{O_2}$, Symbol $\blacktriangledown$, Abszisse bzw. Kohlensäureabgabe ($\dot{V}_{CO_2}$, Symbol $\triangledown$, Abszisse) bei den untersuchten Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall im Belastungsablauf. Die eingezeichneten Werte entsprechen den jeweiligen Mittelwerten bei den unterschiedlichen Belastungsstufen (siehe Tabellen Nr. 14,16). Beschreibung der Parameterverläufe erfolgt im Text.

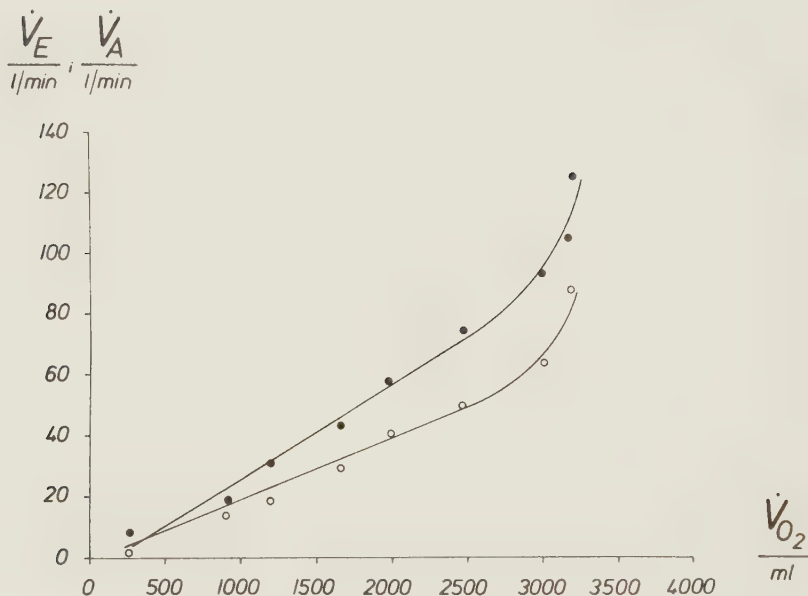


Abb. 8: Beziehung zwischen Atemzeitvolumen ($\dot{V}_E$, Ordinate, oberer Kurvenverlauf) bzw. alveolärer Ventilation ($\dot{V}_A$, Ordinate, unterer Kurvenverlauf) und Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}_{O_2}$, Abszisse) bei dem untersuchten Normalkollektiv im Belastungsablauf. Die eingezeichneten Werte entsprechen den jeweiligen Mittelwerten bei den unterschiedlichen Belastungsstufen (siehe Tabellen Nr. 13,15). $\dot{V}_{O_2}$ ist als Maß der Belastungsintensität aufzufassen! Beschreibung der Parameterverläufe erfolgt im Text.

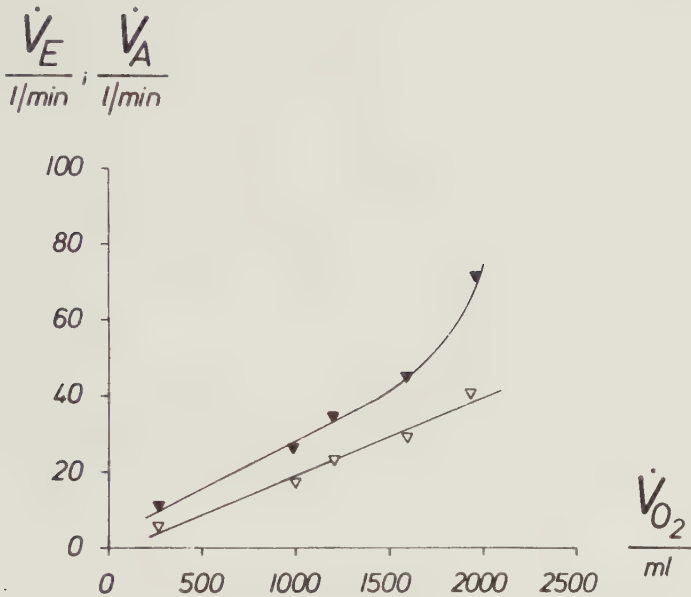


Abb. 9: Beziehung zwischen Atemzeitvolumen ($\dot{V}_E$, Ordinate, oberer Kurvenverlauf) bzw. alveolärer Ventilation ($\dot{V}_A$, Ordinate, unterer Kurvenverlauf) und Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}_{O_2}$, Abszisse) bei den untersuchten Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall im Belastungsablauf. Die eingezeichneten Werte entsprechen den jeweiligen Mittelwerten bei den unterschiedlichen Belastungsstufen (siehe Tabellen Nr. 14, 16). Beschreibung der Parameterverläufe erfolgt im Text.

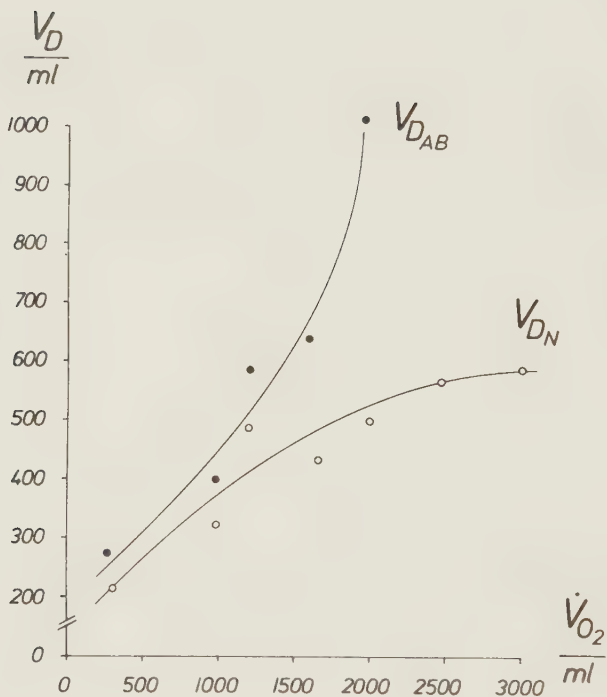


Abb. 10: Verhalten des physiologischen Totraums bei dem untersuchten Normalkollektiv (V_{D_N}) und den untersuchten Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall im Belastungsablauf. Die eingezeichneten Werte entsprechen den jeweiligen Mittelwerten bei den unterschiedlichen Belastungsstufen (siehe Tabellen Nr. 13,14). $\dot{V}_{O_2}$ ist als Maß der Belastungsintensität aufzufassen! Beschreibung der Parameterverläufe erfolgt im Text.

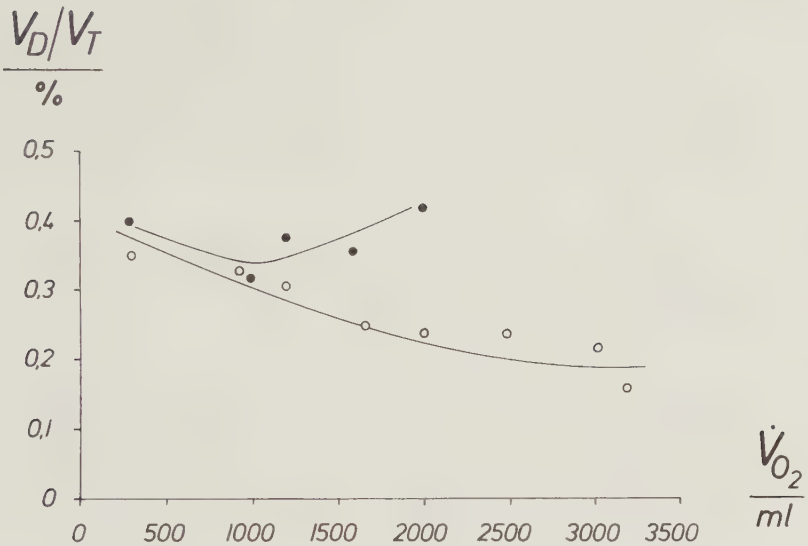


Abb. 11: Verhalten des Totraumquotienten (V_D/V_T , Ordinate) bei dem untersuchten Normalkollektiv (unterer Kurvenverlauf) und den untersuchten Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (oberer Kurvenverlauf) im Belastungsablauf. Die eingezeichneten Werte entsprechen den jeweiligen Mittelwerten bei den unterschiedlichen Belastungsstufen (siehe Tabellen Nr. 13,14). $\dot{V}_{O_2}$ ist als Maß der Belastungsintensität aufzufassen! Beschreibung der Parameterverläufe erfolgt im Text.

Die Zuordnung von Atemzugvolumen und Atemfrequenz ist bei beiden Untersuchungsgruppen im Verlauf bis auf die letzte vergleichbare Belastungsstufe identisch (Tab.13,14). In diesem Bereich, der einer Sauerstoffaufnahme von annähernd 1400 - 2000 ml O_2 /min entspricht, wird in der Gruppe ABK weniger durch Zunahme der Atemfrequenz, die während des gesamten Arbeitsversuches schon gegenüber dem Normalkollektiv gering erhöht gemessen wird, als durch Steigerung des Atemzugvolumens ein im Vergleich zum Normalkollektiv höheres Atemzeitvolumen eingestellt.

c.) Sauerstoffaufnahme, maximale Sauerstoffaufnahme, respiratorischer Quotient, Herzfrequenz, Sauerstoffpuls, systemarterieller Blutdruck

Die Sauerstoffaufnahme beider Kollektive steigt mit zunehmender Belastungsintensität linear an (Tab. 15,16, Abb.12). Unterschiede der Sauerstoffaufnahme bei identischer äußerer Belastung sind zwischen beiden Gruppen nicht zu erkennen. Obwohl wegen der geringen Probandenzahl eine Aussage bei höchsten Belastungsstufen erschwert ist, ist es wahrscheinlich, daß beim Normalkollektiv in diesem Belastungsbereich die Sauerstoffaufnahmekurve das sog. "leveling off" Phänomen (19,42) erkennen läßt: die Sauerstoffaufnahmekurve biegt kurvenförmig um und geht schließlich in eine Horizontale über.

Da ein "leveling off" als sicherstes Kriterium einer maximalen Sauerstoffaufnahme gilt (1942), kann demnach gefolgert werden, daß der überwiegende Teil der untersuchten Normalpersonen eine maximale Sauerstoffaufnahme erreichte, jedoch nur wenige Probanden ($n=3$) in den Bereich der sog. supramaximalen Arbeit eintraten. Die maximale Sauerstoffaufnahme beträgt im Mittel 2.497 l O_2 /min (Tab. 17). Dieser Wert ist im Vergleich zu Daten der Literatur für den Altersbereich

Normalkollektiv

	n	$\dot{V}_{CO_2}$ [ml/min]	$\dot{V}_{O_2}$ [ml/min]	RQ	HF [1/min]	O ₂ -Puls -	systemart. systol.Blutdruck [mm Hg]	systemart. diastol.Blutdruck [mm Hg]
Ruhe	15	201+ 33	251+ 40	0,81+ 0,08	73+ 13	4,9+ 3,5	145+ 14	93+ 9
25 Watt	15	683+111	917+143	0,73+ 0,06	103+ 13	9,1+ 1,8	184+ 18	103+11
50 Watt	15	983+188	1191+225	0,82+ 0,10	111+ 15	11,1+ 2,6	199+ 21	106+ 9
75 Watt	14	1453+248	1666+335	0,87+ 0,11	125+ 16	14,2+ 4,6	214+ 24	106+10
100 Watt	14	1894+198	1989+358	0,96+ 0,13	141+ 18	15,3+ 5,7	225+ 23	105+10
125 Watt	11	2425+372	2486+501	0,99+ 0,13	155+ 13	19,0+11	233+ 27	106+18
150 Watt	7	2924+205	3011+530	0,99+ 0,12	168+ 7	17,9+ 3,5	233+ 13	99+16
175 Watt	2	3240+ 9,8	3196+611	1,03+ 0,19	177+ 18	18,3+ 5,3	225+ 21	107+17
200 Watt	1	3350 -	3201 -	1,04 -	170 -	26,4 -	235 -	90 -

Legende zu Tab. 15: Kohlensäureabgabe, Sauerstoffaufnahme, respiratorischer Quotient, Sauerstoffpuls und hämodynamische Parameter des untersuchten Normalkollektivs im Belastungsverlauf.
Mittelwert, Standardabweichung des Einzelwertes. Symbole siehe Kapitel Methodik.

Asthma bronchiale

	n	$\dot{V}_{CO_2}$ [ml/min]	$\dot{V}_{O_2}$ [ml/min]	RQ	HF [1/min]	O ₂ - Puls	systemart. systol.Blutdruck [mm Hg]	systemart. diastol.Blutdruck [mm Hg]
Ruhe	13	235± 46	275± 48	0,81± 0,10	76± 12	3,7± 0,8	136± 13	89± 8
25 Watt	13	790±123	990±171	0,79± 0,09	100± 8	9,6± 2,5	176± 20	98±13
50 Watt	11	1023± 97	1193±187	0,82± 0,06	110± 12	11,2± 2,2	191± 26	104±11
75 Watt	9	1409±133	1585±242	0,89± 0,07	123± 11	13,1± 2,4	208± 30	111±10
100 Watt	6	1826±179	1950±270	0,91± 0,08	143± 11	13,8± 2,4	220± 40	110±20

Legende zu Tab. 16: Kohlendensäureabgabe, Sauerstoffaufnahme, respiratorischer Quotient. Sauerstoffpuls und hämodynamische Parameter der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall im Belastungsverlauf. Mittelwert, Standardabweichung des Einzelwertes. Symbole siehe Kapitel Methodik.

Legende zu Tab. 17: Maximale Sauerstoffaufnahme, maximale Herzfrequenz und maximaler O_2 -Puls des untersuchten Normalkollektivs und der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall. Mittelwert, Standardabweichung des Einzelwertes. Symbole siehe Kapitel Methodik.

	n	$\dot{V}O_{2 \max}$ [l/min]	HF _{max} [1/min]	$O_2 - \text{Puls}_{\max}$
Normalkollektiv	15	$2497 \pm 0,746$	136 ± 20	$15,7 \pm 4,9$
Asthma bronchiale	12	$1604 \pm 0,044$	128 ± 19	$12,5 \pm 2,7$

Tab. 17

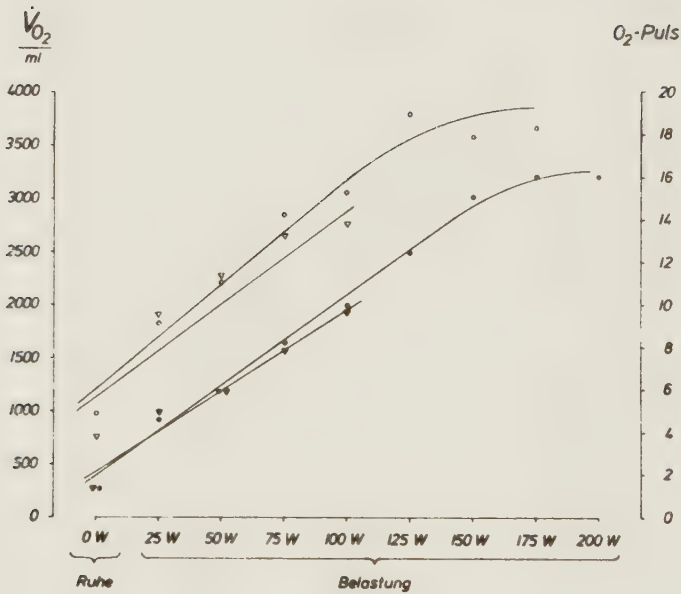


Abb. 12: Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}_{O_2}$, Ordinate) bzw. Sauerstoffpuls (O_2 -Puls, Ordinate) und der jeweiligen äußeren Belastung (Wattstufen, Abszisse) bei dem untersuchten Normalkollektiv und den Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall. Die eingezeichneten Werte entsprechen den jeweiligen Mittelwerten bei den unterschiedlichen Belastungsstufen (siehe Tabellen Nr. 15,16). Symbol ● = $\dot{V}_{O_2}$ Normalkollektiv, ▼ = $\dot{V}_{O_2}$ Asthma bronchiale, ○ = O_2 -Puls Normalkollektiv, ▽ = O_2 -Puls Asthma bronchiale. Beschreibung der Parameterverläufe erfolgt im Text.

unseres Normalkollektivs hoch (19); nach Untersuchungen von Hollmann (42), der an einem großen Kollektiv die Altersabhängigkeit des Parameters prüfte, bewegen sich unsere Werte im Mittel im oberen 2σ -Bereich des aus der Hollmann'schen Studie abgeleiteten altersentsprechenden Durchschnittswertes. In der Gruppe ABK können die höchst gemessenen Sauerstoffaufnahmen nicht als maximale Sauerstoffaufnahme bezeichnet werden, da diejenigen Kriterien, die diesen Parameter definieren, nicht erfüllt sind (fehlendes "leveling off" der Sauerstoffaufnahme, $RQ > 1$). Schon aus diesem Grund sind die "maximal" gemessenen Sauerstoffaufnahmen dieser Untersuchungsgruppe - durchschnittlich wurde ein Wert von $1604 \text{ ml O}_2/\text{min}$ bestimmt - bei gleichen anthropometrischen Daten beider Kollektive niedriger anzusetzen. Obwohl der nach älteren Untersuchungen empirisch gefundene kritische Mindestwert der maximalen Sauerstoffaufnahme von $1500 \text{ ml O}_2/\text{min}$ unter dem "das tägliche Leben nicht mehr frei von Beschwerden ist" (44), von der Gruppe ABK nur gering überschritten wird, ist andererseits aus von Hollmann (42) erarbeiteten Daten abzuleiten, daß im Mittel nach den höchst gemessenen Sauerstoffaufnahmen dieser Gruppe noch eine normale Dauerleistungsfähigkeit vorliegt.

Der respiratorische Quotient fällt in beiden Untersuchungsgruppen während der ersten Belastungsstufe vom Wert $0,81$ auf $0,73$ bzw. $0,79$ ab (Tab. 15,16). Dieser Effekt ist durch die im Vergleich zum Atemzeitvolumen relativ schnellere Steigerung des Herzzeitvolumens unter momentaner Erhöhung der arteriovenösen Sauerstoffkonzentrationsdifferenz erklärbar (60). Da sich so die Sauerstoffaufnahmekapazität vergrößert, bleibt die Kohlensäurelimitation vorerst hinter der Sauerstoffaufnahme zurück. Im weiteren Belastungsverlauf ist dann ein zunehmender Anstieg des RQ -Wertes zu erkennen, ohne daß

bei vergleichbaren Belastungsstufen zwischen beiden Untersuchungsgruppen statistisch gesicherte Unterschiede auftreten. Während der respiratorische Quotient der Gruppe Asthma bronchiale bei 0,91 "stehen bleibt", steigt der im Normalkollektiv bei höheren Belastungsstufen in den Bereich um 1,0 an, um schließlich den "Erschöpfungspunkt" 1 sogar leicht zu überschreiten.

Die Herz- (oder Puls-) frequenz steigt in beiden Untersuchungsgruppen linear mit dem Belastungsgrad an (Tab.15,16). Bei vergleichbaren Belastungsstufen sind Gruppenunterschiede dieses Parameters nicht zu erkennen. Berücksichtigt man den Altersgang der Herzfrequenz bei höchsten Belastungsstufen, so kann durchschnittlich die höchst erreichte Herzfrequenz des Normalkollektivs als maximale Herzfrequenz bezeichnet werden; die im Mittel mit 163/min gemessene Herzfrequenz liegt innerhalb der von Astrand angegebenen Streubreite dieses Parameters bei 50 - 60jährigen Probanden (1). In der Gruppe ABK wird mit einem Durchschnittswert von 128/min während der höchsten Belastungsstufe eine altersentsprechend normale Herzfrequenz nicht erreicht (Tab.17).

Da ein gruppenabhängiger Unterschied zwischen Sauerstoffaufnahme und Pulsfrequenz bei identischen Belastungsstufen nicht nachgewiesen werden kann, ist auch der Verlauf des Sauerstoffpulses bei beiden Kollektiven gleich (Tab. 15,16 Abb. 12). Mit zunehmender Belastungsstufe steigt der Sauerstoffpuls steil an; im Normalkollektiv schwenkt er dann kurvenförmig in eine Horizontale ein, obwohl auch bei diesem Parameter eine derartige Verhaltensweise wegen der kleinen Probandenzahl unsicher bleibt. Der mit 16,3 ml berechnete maximale Sauerstoffpuls des Normalkollektivs (Tab. 17) stimmt mit Werten von Hollmann (42) überein, der allgemein für untrainierte männliche Personen einen maximalen Sauerstoffpuls von 16 - 17 ml angibt. Im Vergleich zu von Roskamm (70) mit-

geteilten Sollwerten, die die Altersabhängigkeit des Parameters berücksichtigen, finden sich die maximalen Sauerstoffpulswerte unseres Normalkollektivs im oberen 2 σ -Bereich des Referenzwertes. Erklärbar aus dem kurvenförmigen Verlauf des Sauerstoffpulses ist das fürs erste erstaunliche Faktum, daß auch in der Gruppe ABK - der mit 12,5 ml bestimmte Wert (Tab. 17) eines Sauerstoffpulses noch im Normbereich - im unteren 2 σ Bereich - anzutreffen ist.

Der systolische und diastolische systemarterielle Blutdruck steigt in beiden Untersuchungsgruppen unter Belastung zunehmend an (Tab. 15,16). Allgemein liegen beide Druckwerte in der Gruppe ABK bei vergleichbaren Belastungsstufen niedriger; der unter Belastung in diesem Altersbereich als oberer Grenzwert (7) betrachtete systolische Druck von 210 mm Hg wird in beiden Untersuchungskollektiven bei hohen Belastungsstufen im Mittel überschritten. Ebenso ist ein Anstieg des diastolischen Drucks über die Druckgrenze von 100 mm Hg zu beobachten.

IV. Diskussion

1. Untersuchungen unter Ruhebedingungen

- a. Begründung der morphologischen Diagnose eines Lugenemphysems der Asthma bronchiale Gruppe aus spirometrischen und bodyplethysmographischen Meßwerten im Verein mit funktionsdiagnostischen und morphologischen Daten der Literatur

Nach den spirometrischen und bodyplethysmographischen Werten ist das pulmonale Funktionsbild der Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale wegen eines erhöhten Residualvolumens, eines erniedrigten Atemgrenzwertes und eines herabgesetzten mittexpiratorischen Flusses im Mittel als pathologisch zu bezeichnen. Diese Parameter ließen sowohl gegenüber dem Normalkollektiv als auch im Vergleich zu Referenzwerten statistisch gesicherte Unterschiede erkennen. Absolut- und Relativwert der Einsekundenkapazität waren zwar auch zwischen beiden Untersuchungsgruppen statistisch signifikant verschieden, eine auf diese Differenzen zu beziehende weitergehende Aussage ist aber schwierig, da die relative Einsekundenkapazität bezogen auf Sollwerte in der Gruppe Asthma bronchiale normal ausfiel. Die bodyplethysmographisch gemessene totale Resistance war dagegen im Vergleich beider Gruppen statistisch signifikant verschieden, der Mittelwert des bronchialen Strömungswiderstandes lag jedoch auch in der Gruppe ABK in einem Bereich, der allgemein noch als normal bezeichnet wird. Aus der Streuung dieses Parameters ergibt sich, daß allein bei 5 Probanden dieser Wert erhöht war.

Eine Interpretation der mit dieser Befundkonstellation verbundenen pathophysiologischen Faktoren und pathomorphologischen Substrate kann von der Beziehung zwischen Strömungswiderstandszunahme und Lungenvolumen ausgehen, wie sie von Beil und Ulmer (5) für die gesunde Lunge berechnet wurde.

Nach diesen Aufstellungen ist experimentell bei Lungen-
gesunden unter Atmung mit verschiedenen Stenosen, nach
einer berechenbaren Abhängigkeit dem jeweiligen Anstieg
des bronchialen Strömungswiderstandes ein entsprechender
Zuwachs des intrathorakalen Gasvolumens zuzuordnen (5,59).
Im Vergleich mit am Patienten gefundenen Kombinationen
zwischen R_t und IGV-Wert muß jede Erhöhung des intrathora-
kalen Gasvolumens, die den bei dem entsprechenden R_t -An-
stieg zu erwartenden IGV-Zuwachs übersteigt, auf eine
Lungenemphyseembildung bezogen werden, während die allei-
nige Annahme einer Lungenüberblähung nicht mehr gerecht-
fertigt ist. Prüft man in dieser Weise die IGV-Werte unse-
rer Gruppe ABK, so zeigt deren Erhöhung vorwiegend eine
Lungenemphyseembildung an, da das gemessene IGV im Mittel
deutlich über dem Wert $\text{Soll-IGV} + 20 \times (R_t\text{-Einheit} - 2)$
liegt.

Einen weiteren Hinweis, daß die Erhöhung des IGV und dann
das Residualvolumen unserer Patienten weniger auf eine
trapped air-Bildung, sondern auf eine Lungenemphysement-
wicklung im pathologisch-anatomischen Sinn beruht, geben
Studien, die schon bei Kindern einen erniedrigten transpul-
monalen Druck und daher erniedrigten static elastic recoil
pressure im "asthmafreien" Intervall belegen (5,59,83).

Allerdings wird in mehreren Arbeiten betont, daß bei Patien-
ten mit Asthma bronchiale nur transitorisch der static elastic
recoil pressure erniedrigt gemessen wird, und daher eine Er-
höhung des Residualvolumens auch nur vorübergehend zu sein
braucht und nicht auf eine Lungenemphysementwicklung bezogen
werden darf (48,87). Ein langdauerndes asymptomatisches Inter-
vall führt wiederum zu einem graduellen "Aufbau" des static
elastic recoil pressure, auch wenn ein bis zwei Wochen nach
einem status asthmaticus der elastische Retraktionsdruck der
Lunge erniedrigt bleibt, ohne daß eine obstruktionstypische
Parameterkonstellation vorliegt (31).

Welche pathophysiologischen Mechanismen führen zu einer vorübergehenden Erniedrigung des static elastic recoil pressure bei einem Asthma bronchiale? Einmal werden im status asthmaticus die macromolekularen Vernetzungsstrukturen im Bindegewebsystem der Lunge reversibel gestört (50), zum anderen ist eine durch Hyperinflation ausgelöste Funktionseinbuße des oberflächenaktiven Systems der Lunge zu diskutieren. Experimentell läßt sich nachweisen, daß sich die Oberflächenspannung des surfactant halbiert (Ausgangswert 50 dynes/cm², Abfall auf 24 dynes/cm²), wenn er längere Zeit auf eine große Fläche gespreitet wird (13); ebenso ist vorstellbar, daß durch den erhöhten Alveolardruck im status asthmaticus die kapilläre Perfusion abnimmt und weiterhin durch einen gestörten Substratfluß über die alveolokapilläre Membran die Surfactantsynthese inhibiert wird (31). Da der sog. alveoläre Eröffnungsdruck proportional der vom Surfactantsystem aufgebrachten Oberflächenspannung ist, ist in jedem Fall eine allerdings rückbildungsfähige Erniedrigung des static elastic recoil pressure die Folge. Der pathogenetisch durch die primäre Hyperinflation des Asthma bronchiale Anfalls ausgelöste Abfall des pulmonalen Retraktionsdrucks stellt sich allerdings erst nach wiederholter und jeweils über Tage anhaltender Überblähung der Lunge ein (14), so daß verständlich wird, daß in Abhängigkeit von der Verlaufsduer und der Schwere eines Asthma bronchiale erst eine Periode durchlaufen wird, in der jeweils im asymptomatischen Intervall atemmechanische Änderungen noch nicht nachweisbar sind. In der Folge können dann reversible Einschränkungen der Atemmechanik beobachtet werden, der elastische Lungenretraktionsdruck ist transitorisch erniedrigt, das Residualvolumen erhöht.

Überträgt man diese pathogenetischen Erörterungen auf unsere Probandengruppe, so kann ein Lungenemphysem dem erhöhten IGV und Residualvolumen nicht von vornherein zugeordnet werden, auch wenn als Ursache der Lungenvolumenzunahme gefesselte

Luft ausgeschlossen werden kann. Obwohl mir keine Untersuchungen bekannt sind, die bei älteren Probanden mit Asthma bronchiale, nicht kompliziert durch eine sekundäre chronische Bronchitis, durch wiederholte Messungen im symptomfreien Intervall einen konstant erniedrigten elastic recoil pressure belegen, der dann das erhöhte Residualvolumen als Lungenemphysem sichern läßt, erscheint es mir auch ohne einen möglichen Analogieschluß gerechtfertigt, einen emphysematösen Umbau der Lunge unserer Probanden anzunehmen. Die Verlaufs-dauer der Erkrankung betrug bei unseren Probanden im Mittel 32 Jahre, die Periode des asymptomatischen Intervalls wurde durchschnittlich mit 13 Monaten bestimmt; 5 der untersuchten Probanden gaben an, seit einem Jahr symptomfrei zu sein (Tab. 12). Aus diesen Daten ist offensichtlich, daß die Residualvolumenerhöhung unseres Kollektivs nicht durch eine transitorische Abnahme des static elastic recoil pressure erklärbar ist, da der Zeitbedarf der Normalisierung dieses Druckwertes nach einem Asthma bronchiale Anfall wesentlich kürzer ist als der von mir ermittelten durchschnittlichen Intervallperiode. Es ist daher zu folgern, nachdem andere Interpretationsmöglichkeiten begründet ausgeschlossen sind, daß die Residualvolumenerhöhung unserer Probanden morphologisch einem Lungenemphysem entspricht. Es ist vorstellbar, daß bei der relativen langen Verlaufs-dauer der Erkrankung zu den anfangs reversiblen Störungen der Vernetzungsstrukturen des pulmonalen Interstitiums späterhin irreversible Läsionen hinzutreten, die ein Lungenemphysem einleiten, ohne daß bronchitische Änderungen - bakteriell oder viral bedingt - gleichzeitig vorhanden sein müssen.

Allgemein sind auf Seiten der Pathologen die Meinungen geteilt, inwieweit sich bei einem unkomplizierten Asthma bronchiale ein Lungenemphysem entwickelt. Nach einer von Thurlbeck gegebenen Übersicht der bisherigen pathologisch-anatomischen Ergebnisse, ist die Frage nicht sicher zu ent-

scheiden (32). Während mehrere Autoren eine Lungenemphysembildung im Verlauf eines Asthma bronchiale nach Sichtung ihres pathologisch-anatomischen Materials ablehnen, wenn nicht zusätzlich Überschneidungen mit einer chronischen Bronchitis nachweisbar sind (21,32,46), wird andererseits beschrieben, daß schon junge Patienten mit einem Asthma bronchiale ein schweres Lungenemphysem entwickeln können (12).

b. weitere die Diagnose eines Lungenemphysems stützende Befunde (Diffusionskapazität der Lunge)

Trotz dieser Unsicherheiten eines dem erhöhten Residualvolumen zuzuordnenden pathologisch-anatomischen Korrelats lassen sich bei unseren Probanden aus Beziehungen verschiedener Funktionswerte weitere Anhalte gewinnen, daß ein Lungenemphysem mit Recht angenommen werden kann. Stellt man den jeweiligen R_t -Werten die gleichzeitig gemessenen intrathorakalen Gasvolumina gegenüber, so verhalten sich beide Werte im Mittel nicht gleichsinnig, so daß sich auch eine signifikant positive Korrelation nicht berechnen läßt. Dies weist darauf hin, daß die übliche obstruktionsabhängige Erhöhung des Lungenvolumens - für das Gesamtkollektiv betrachtet - nicht vorliegt, ein Lungenemphysem als zugrundeliegendes Substrat ist zu fordern.

Der zum Normalkollektiv am schärfsten trennende Parameter des pulmonalen Gaswechsels ist die Diffusionskapazität der Lunge für Sauerstoff. Da bei einer chronischen Bronchitis und auch Asthma bronchiale nur dann eine stark erniedrigte Diffusionskapazität gefunden wird, wenn gleichzeitig eine Lungenemphysembildung angenommen werden kann, müssen derartig niedrige D_{LO_2} -Werte, wie sie von mir gemessen wurden, auf ein Lungenemphysem bezogen werden (4,16,75). Allgemein wird der Transfer-Faktor als der empfindlichste Parameter des pulmonalen Gaswechsels angesehen, ein Lungenemphysem zu diagnostizieren (16). Gelb und Mitarbeiter (29) fanden, daß

die D_{LCO} schon dann erniedrigt ist, wenn lediglich von einem sog. subklinischen Lungenemphysem gesprochen werden kann. Nach Thurlbeck (81) korreliert nach postmortalen Studien am besten der Wert des CO-Transfer mit der jeweiligen Lungenemphysembildung.

Aus der Beziehung zwischen O_2 -Diffusionskapazität und Lungenperfusion im Vergleich zum Normalkollektiv lassen sich weitere pathophysiologische Schlüsse ableiten (Abb.13). In beiden Untersuchungsgruppen - Normalkollektiv und Gruppe ABK - findet sich eine signifikant positive Korrelation zwischen diesen Parametern. Da die mittlere Durchflußzeit des Blutes im Kapillarbereich der Lunge und damit die Kontaktzeit des Kapillarblutes mit der Alveolarluft an der alveolokapillären Membran in folgender einfacher Beziehung zum gesamten Kapillarvolumen der Lunge Q_C und zur Lungenperfusion $\dot{Q}$ stehen $t_K = \frac{\dot{Q}}{Q_C}$ (64) ist eine Zunahme der O_2 -Diffusionskapazität $\dot{Q}_C$ bei steigender Lungenperfusion nur dann zu erwarten, wenn gleichzeitig proportional das Lungenkapillarvolumen vergrößert wird, um einen Abfall der mittleren Kontaktzeit zu vermeiden. Nach diesem Zusammenhang erscheint es möglich, daß die im Vergleich zum Normalkollektiv weniger steile Regressionsgerade bei den Probanden mit Asthma bronchiale auf einer ungleich geringeren Anpassung des Kapillarvolumens an unterschiedliche Lungenperfluationsgrade beruht, so daß eine Verkürzung der Kontaktzeit den Sauerstoffdiffusionsstrom begrenzt. Morphologisch läßt sich diese Annahme zwanglos aus der bei einem emphysematösen Umbau der Lunge verkleinerten Kapillarvolumen erklären, wie ich es für unsere Asthma bronchiale-Probanden postuliere. Für diese Annahme spricht auch, daß in der Gruppe Asthma bronchiale die O_2 -Diffusionskapazität und die Größe des Residualvolumens signifikant negativ verbunden waren (Abb.14). Zusammenfassend kann daher die erniedrigte Diffusionskapazität auf eine Abnahme der gesamten Gasaustauschfläche, sowohl der Alveolar- als auch der Kapillaroberfläche der Lunge bezogen werden.

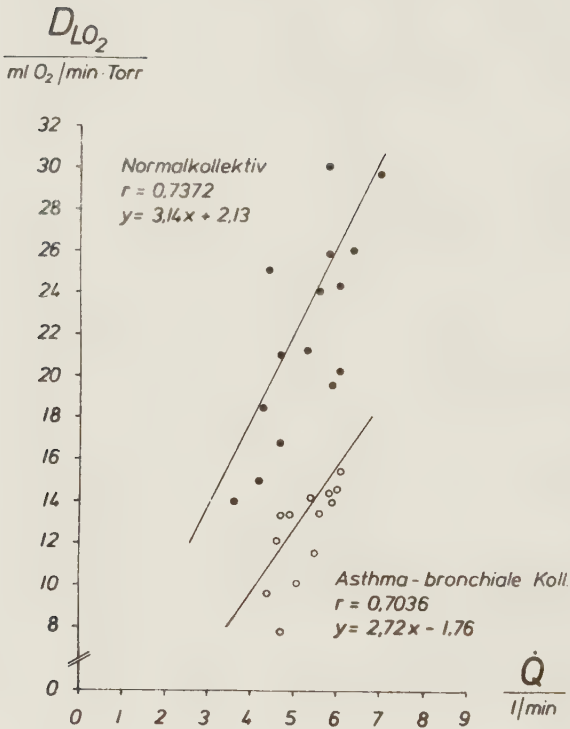


Abb. 13: Beziehung zwischen Diffusionskapazität D_{LO_2} (Ordinate) und Lungenperfusion $\dot{Q}$ (Abszisse) in Ruhe bei dem untersuchten Normalkollektiv (Symbol ●) und den untersuchten Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall (Symbol ○). Beschreibung der Parameterverläufe erfolgt im Text.

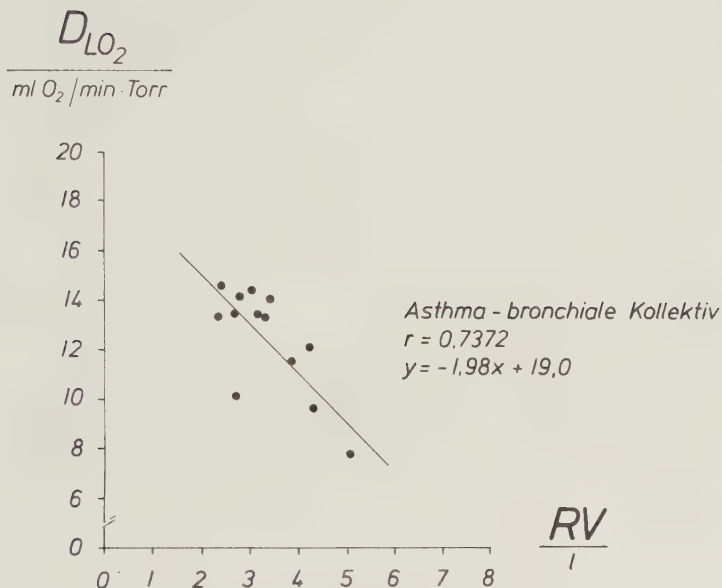


Abb. 14: Beziehung zwischen Diffusionskapazität $D_{L_{O_2}}$ (Ordinate) und Residualvolumen RV (Abszisse) bei den untersuchten Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall. Beschreibung der Beziehung erfolgt im Text.

c. arterieller Sauerstoffpartialdruck, alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz

Die Erhöhung der $AaDO_2$ unserer Asthma bronchiale Probanden ist durch einen über das Alter hinausgehenden - allerdings gegenüber dem Normalkollektiv statistisch nicht signifikant - erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck bedingt.

Quantitative Aussagen über die Teilkomponenten der Gesamt- aAD_{O_2} sind nur bedingt möglich. Obwohl die Diffusionskapazität der Lunge für Sauerstoff erniedrigt bestimmt wurde, ist eine durch Diffusionslimitation bedingte alveolo-kapilläre O_2 -Druckdifferenz nicht zu hoch anzusetzen, da im Mittel nach Berechnungen von Fahri und Rahn (25) erst dann ein derartiger Gradient und damit ein Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruck eintreten, wenn ein D_{LO_2} -Wert von $10 \text{ ml/min} \times \text{Torr}$ unterschritten wird. Da allein bei 2 Probanden derart niedrige D_{LO_2} -Werte gemessen wurden, muß - für das Gesamtuntersuchungskollektiv betrachtet - eine durch Diffusionsbegrenzung entstandene aAD_{O_2} anteilmäßig am gesamten alveolo-kapillären Sauerstoffpartialdruckgradienten zurücktreten. Ebenso ist das Überwiegen einer shuntabhängigen $AaDO_2$ zu verneinen. Nach den unter Hyperoxiebedingungen gemessenen $AaDO_2$ -Werten ist eine 5 % des Herzzeitvolumens überschreitende Kurzschlußdurchblutung nicht anzunehmen (61). Übertragen auf Luftatmung bedeutet dies, daß maximal 15 Torr der Gesamt- aAD_{O_2} auf die Shuntblutmenge nicht ventilierter Alveolen zu beziehen sind (25). Nach dieser sich an bestimmte Höchstwerte orientierenden spekulativen Aufschlüsselung der Gesamt- $AaDO_2$ muß daher der überwiegende Anteil der alveolo-kapillären Sauerstoffpartialdruckdifferenz unserer Asthma bronchiale Probanden auf Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusionsverhältnisses $\dot{V}_A/\dot{Q}$ bezogen werden.

Über das Ausmaß von Perfusionsinhomogenitäten kann ich anhand meiner Befunde keine Aussage machen. Bewiesen ist aller-

dings durch die Untersuchung der Argoneinwaschung, daß im Vergleich zum Normalkollektiv die Ventilationsverteilung der Asthma bronchiale-Probanden wesentlich ungleichmäßiger ist. Ein pathologisches Verteilungsmuster des Ventilations-Perfusionverhältnisses über die Lunge ist daher ableitbar.

Die von der Norm abweichende Ventilationsverteilung der Asthma bronchiale-Gruppe kann einmal mit den regional geänderten transpulmonalen Druckgradienten in Zusammenhang gebracht werden, wenn die nachgewiesene Erhöhung des Residualvolumens ein Lungenemphysem anzeigt. Andererseits sind Untersuchungen zu erwähnen, die auch im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale histologisch im Bereich der kleinen Atemwege ausgeprägte morphologische Änderungen nachweisen, die an sich nur bei einem klinisch manifesten Asthma bronchiale erwartet werden (3,22,23,30,72). Dunnill, der bei unfallverstorbenen symptomfreien Asthma bronchiale-Patienten Lungen histologisch untersuchte, konnte zeigen, daß auch in diesem Krankheitsstadium eine Schleim-obturation der Luftwege bis zu den bronchioli terminales vorliegen kann (22,23). An Biopsien der Bronchialschleimhaut - im asymptomatischen Intervall ausgeführt - waren mikroskopisch neben einer Plattenepithelmetaplasie und einer Basalmembranverdickung, Ödem und eine chronisch entzündliche Schleimhautinfiltration, teilweise mit eosinophilen Zellen, zu erkennen (30,72). Nach funktionsdiagnostischen Verlaufsuntersuchungen - vom "Asthmaanfall" bis zum asymptomatischen Intervall fortgeführt - ist zu fordern, daß sich beschriebene morphologische Läsionen in der symptomfreien Periode vorwiegend im Bereich der sog. small airways, der Atemwege mit einem Durchmesser < 2 mm, finden (52). Die eine Obstruktion der großen Atemwege anzeigenden Parameter, der bodyplethysmographisch gemessenen bronchialen Resistance und der Einse-

kundenkapazität, normalisieren sich mit zunehmendem zeitlichen Abstand zu einer Asthmaattacke, während Meßwerte, wie die frequenzabhängige dynamische Compliance und ventilatorische Verteilungsstudien, die hauptsächlich das atemmechanische Verhalten der kleinen Atemwege spiegeln, pathologisch geändert bleiben (52).

Diese Meßwertkonstellation entspricht der unserer Asthma bronchiale-Gruppe, so daß ein pathologisches Distributionsverhalten des Ventilations-Perfusionsverhältnisses nicht nur aus Funktionsbefunden, sondern auch morphologisch im Rahmen einer small airway disease zu erklären ist. Allgemein kann angenommen werden, daß der mittlere Strömungswiderstand der kleinen Atemwege, im sog. upstream segment des Bronchialbaums, bei Probanden im symptomfreien Intervall eines Asthma bronchiale doppelt so hoch ist, wie bei einem Lungengesunden (53). Da nach dem morphologischen Bild die zugrunde liegenden geweblichen Veränderungen ungleich über die Luftwege des Lungenacinus verteilt sind, entstehen unterschiedliche ventilatorische Zeitkonstanten der nachgeschalteten Alveolareinheiten, so daß das normale Ventilationsmuster der Lunge verlassen wird. Der Hauptteil der erhöhten $AaDO_2$ sowie der erniedrigte, im unteren 2 σ -Bereich des entsprechenden Normwertes sich befindende arterielle Sauerstoffpartialdruck der Asthma bronchiale-Gruppe, ist auf diese Pathophysiologie, die Norm überschreitende Streuungen des Ventilations-Perfusionsverhältnisses, zu beziehen.

d. arterieller Kohlensäurepartialdruck, arterio-alveoläre Kohlensäurepartialdruckdifferenz

Nach einer Formulierung von Rahn (66) beschreibt die aAD_{CO_2} einen sog. äquivalent air shunt. Die im Mittel mit 5,1 Torr erhöhte gemessene aAD_{CO_2} der Asthma bronchiale-Probanden entspricht daher einem pathologisch erhöhten Alveo-

lartotrauma, der durch Alveolareinheiten mit einem hohen Ventilations-Perfusionsverhältnis, also durch überventilierte oder unterperfundierte Gebiete verursacht wird. Obwohl Alveolen mit niedrigem Ventilations-Perfusionsverhältnis und größere Shuntblutmengen auch eine aAD_{CO_2} bedingen können, ist der Einfluß dieser Faktoren auf die aAD_{CO_2} bei der normal gemessenen avD_{CO_2} von 7 Torr zu vernachlässigen. Da der anatomische Totraum im Vergleich zum Normalkollektiv nicht erhöht war, zeigt allein schon der erhöhte physiologische Totraum und Totraumquotient V_D/V_T die Zunahme des Alveolartottraumes an. Die absolute Größe des Alveolartottraumes übersteigt 50 ml!

Obwohl ich nach meinen Befunden interpretativ die Beteiligung (in Relation zur Ventilation) unterperfundierter Alveolargebiete an einer aAD_{CO_2} -Bildung nicht abschätzen kann, da ich keine Verteilungsstudien der pulmonalen Perfusion durchführte, ist aus der nach vorangehender Darstellung schlüssigen Annahme einer Lungenemphysembildung eine regionale Unterdurchblutung vorstellbar. Eine allgemeine Perfusionsumverteilung, die über eine zunehmende Aufhebung der basalen Durchblutung und folgender Apicalisierung der Perfusion eine hohe aAD_{CO_2} verursachen kann (90), ist allerdings auszuschließen, da ein derartiges pathologisches Perfusionsmuster eine pulmonale Hypertonie voraussetzt. Diese kardiale Reaktion auf eine Lungenemphysebedingte Verminderung des pulmonalen Gefäßquerschnitts, lag jedoch nach klinischen, röntgenologischen und elektrokardiographischen Kriterien nicht vor. Vorrangiger in der Entstehung einer aAD_{CO_2} scheint mir in der Asthma bronchiale Gruppe die durch Meßergebnisse belegten ventilatorischen Verteilungsstörungen. Neben unterventilierten Alveolarbereichen, die eine alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz verursachen, treten bei den beschriebenen morphologischen Läsionen der kleinen Atemwege in Re-

lation zur Perfusion überventilierter Areale zunehmender Alveolartotrauma und über die Norm erhöhte aAD_{CO_2} sind die Folge.

Zusammenfassend lassen sich bei den von mir untersuchten Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale atemmechanische Änderungen und folgend Störungen des pulmonalen Gaswechsels nachweisen, die auf Umbauvorgänge der Lungenacinusstruktur im Sinne eines Lungenemphysems und weitere morphologische Läsionen im Bereich der kleinen Atemwege bezogen werden müssen. Die Annahme altersbedingter Änderungen als pathologische Faktoren kann widerlegt werden, da sich im Vergleich zu einem Normalkollektiv gleichen Altersquerschnitts bei den diskutierten Parametern statistisch gesicherte Unterschiede ergeben. Ebenso naheliegend erscheint es auf den ersten Blick, die Ursache in sekundären bronchitischen Änderungen zu suchen. Obwohl eine derartige Entwicklung bei unseren Probanden nicht sicher ausgeschlossen werden kann, da besonders bei langdauerndem Krankheitsverlauf weitere bronchiale Noxen Morphologie und Funktionsbild eines Asthma bronchiale nach Erfahrung modifizieren können, spricht andererseits das Fehlen jeglicher bronchitischer Symptomatik gegen diese Vorstellung. Auch können als Gegenargumente zitierte Untersuchungen (3,22,23,30,70) aufgeführt werden, die im symptomfreien Intervall eines Asthma bronchiale speziell nur bei dieser Krankheitsgruppe nachweisbare morphologische Änderungen des Bronchialsystems belegen, während die daneben festgestellten unspezifischen Läsionen, die allgemein bei obstruktiven Atemwegserkrankungen auftreten, nicht gegen die Ursache Asthma bronchiale sprechen. Aus diesen Befunden und Folgerungen kann daher die These aufgestellt werden, daß auch bei "milden" Verläufen eines Asthma bronchiale mit geringer und konstanter Anfallsfrequenz sowie relativ großen asymptomatischen Intervallen allein krankheitsabhängig und

nicht durch weitere bronchiale Noxen komplizierend ausgelöst, morphologische Läsionen im Bereich der kleinen Atemwege bestehen bleiben, die fortschreitend zu pulmonalen Funktionsstörungen führen. Bildlich gesprochen "zieht sich die Erkrankung in einen Lungenbereich zurück", der mit den heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden nur schwer zu erfassen ist, zumal auch wegen der fehlenden Symptomatik meist derartige Anstrengungen nicht unternommen werden. Erst die "Ausbreitung" der Erkrankung auf das gesamte Bronchialsystem einschließlich der großen Bronchien im Asthma bronchiale-Anfall oder in Kombination mit einer chronischen Bronchitis, ablesbar an den dann pathologisch ausfallenden atemmechanischen Routineuntersuchungen, bedingt dann das Auftreten der charakteristischen Symptomatik.

Diese Aussage ist jedoch nur vertretbar, wenn man die bei unseren Asthma bronchiale-Probanden gemessenen Parameter im Vergleich Normalkollektiv nach Mittelwert und statistischer Trennung wertet. Im Einzelfall sind durchaus Meßwertkonstellationen möglich, wie aus den einzelnen Tabellen ersichtlich ist, die eine der vorangehenden Interpretation unterschiedliche Deutung zulassen. Neben Probanden, die lediglich eine erniedrigte Sauerstoffdiffusionskapazität aufwiesen, sonst aber weder weitere Änderungen der Atemmechanik noch Abweichungen des pulmonalen Gaswechsels zeigten, fanden sich Untersuchte, deren bodyplethysmographisch gemessener bronchialer Strömungswiderstand und Einsekundenkapazität soweit pathologisch geändert waren, daß eine Symptomlosigkeit an sich kaum glaubhaft war. Dies unterstreicht die Schwierigkeit einer Untersuchung, in der als Kriterium einer Gruppeneinordnung subjektive Angaben gewählt werden. Allerdings war bei meiner Auswahl der Probanden in der Asthma bronchiale-Gruppe zusätzlich der thorakopulmonale physikalische Befund entscheidend. Bei allen Probanden ergaben sich bei der klinischen Untersuchung keine Hinweise auf eine bronchiale Erkrankung.

Das Ausmaß der pulmonalen Funktionsstörung der Asthma bronchiale-Probanden kann als gering-mittelgradig bezeichnet werden, wenn überhaupt ein quantitativer Maßstab gewählt werden soll. Diese Einstufung ist berechtigt, da eine auf funktionsdiagnostische Kriterien begründete Abgrenzung der Asthma bronchiale-Gruppe meist nur im Vergleich zum Meßwertausfall des Normalkollektivs möglich war, während in Gegenüberstellung zu verschiedenen Referenzwerten die Funktionswerte der Asthma bronchiale-Gruppe allgemein noch im Normbereich bestimmt wurden.

2. Untersuchungen unter Belastungsbedingungen.

Die unter Belastung gemessenen Parameter werden in ihrem Verlauf vergleichend zwischen der Gruppe ABK und Normalkollektiv diskutiert, um an dem unterschiedlichen Gang der Meßwerte die eingeschränkte Belastbarkeit der Asthma bronchiale Probanden ableiten zu können.

a. arterieller Sauerstoffpartialdruck, alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz AaD_{O_2} zeigt in beiden Untersuchungskollektiven einen phasischen Verlauf. Nach einem anfänglichen Abfall steigt die AaD_{O_2} wiederum zu höheren Belastungsstufen hin an.

Bei den die AaD_{O_2} bestimmenden Partialdrücken sind unter Belastung verschiedene Zuordnungen beschrieben worden. Unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten und Belastungsintensitäten bedingen einen differenten Zeitgang der Blut- und Atemgaspartialdrucke (Übersicht bei 77). Von einigen Autoren wird über einen weiten Belastungsbereich (Sauerstoffaufnahme bis 3 l/min) ein sukzessiver Anstieg des alveolären Sauerstoffpartialdrucks bis 110 Torr beobachtet. Höhere Druckwerte bis 120 Torr treten erst dann auf, wenn unter erschöpfender Arbeit eine relative Hyperventilation einsetzt. Da der arterielle Sauerstoffpartialdruck kein gerichtetes

Verhalten zeigt, steigt die AaD_{O_2} im Belastungsverlauf zunehmend an (Übersicht bei 77).²

Unsere im Normalkollektiv gefundenen Ergebnisse stimmen mit methodisch allerdings nur teilweise vergleichbaren Untersuchungen an Herz- Lungengesunden überein, die den gleichen Belastungsverlauf der AaD_{O_2} und der sie bestimmenden Atemgas- und Blutgaspartialdrucke zeigen (Übersicht bei 77): der arterielle Sauerstoffpartialdruck ändert sich unter Belastung gegenüber dem Ruhewert nicht, so daß der phasische Gang der AaD_{O_2} allein vom gleichsinnigen Verlauf des alveolären (endexpiratorischen) Sauerstoffpartialdrucks bestimmt wird. In der Gruppe ABK, die ebenfalls einen phasischen Gang AaD_{O_2} aufweist, zeigt der alveoläre (endexpiratorische) Sauerstoffpartialdruck das gleiche Verhalten wie im Normalkollektiv, der arterielle Sauerstoffpartialdruck steigt jedoch über den Belastungsverlauf an. Trotz dieses Verhaltens, das eine Angleichung der AaD_{O_2} zwischen der Gruppe ABK und Normalkollektiv erwarten ließe,² bleibt die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz der Asthma bronchiale-Gruppe im gesamten Belastungsverlauf im Vergleich erhöht, erreicht nicht den altersentsprechenden Normwert und steigt auch bei niedrigeren Belastungsstufen wieder an, Befunde, die allgemein die geringere Effizienz des pulmonalen Gaswechsels der Asthma bronchiale-Gruppe unter Belastung anzeigen.

Die Verringerung der AaD_{O_2} während der anfänglichen Belastungsstufen kann auf eine gleichmäßigere Verteilung von Ventilation und Perfusion über die Lunge bezogen werden. Da die durch $\dot{V}_A/\dot{Q}$ - Inhomogenitäten bedingte AaD_{O_2} hauptsächlich durch Alveolarbereiche mit niedrigen $\dot{V}_A/\dot{Q}$ -² Verhältnissen bestimmt wird, müssen unter Belastung nicht oder unter ventilierter Alveolarbereiche abnehmen. Aussagen über die Ventilationsverteilung unter Belastung sind durchaus widersprüchlich (8,27,68, 85,92). Kompartimentanalysen belegen bei noch relativ niedri-

gen Atemzeitvolumina eher eine Inhomogenitätszunahme der Ventilation (71), andererseits wird von einer Abnahme des sog. closing volume durch die belastungsbedingte Ventilationszunahme berichtet. Obwohl der letztgenannte Vorgang bei Herz- Lungengesunden allgemein von untergeordneter Bedeutung sein kann, da die AaD_{O_2} nur gering abfällt und auch der arterielle Sauerstoffpartialdruck konstant bleibt, ist er wohl bei den Asthma bronchiale-Probanden vorrangig. Durch eine im Vergleich zur Ruhe uniformere Ventilationsverteilung nehmen $\dot{V}_A/\dot{Q}$ - Inhomogenitäten ab, die AaD_{O_2} fällt ab, während der arterielle Sauerstoffpartialdruck ansteigt.

Der bei höheren Belastungsstufen eintretende Anstieg der AaD_{O_2} in beiden Untersuchungskollektiven ist differenzierter zu interpretieren. Von manchen Untersuchern wird dieses Verhalten mit einer möglichen Diffusionslimitierung des pulmonalen Sauerstofftransports in Zusammenhang gebracht (47,90). Diese Auffassung ist bei dem untersuchten Normalkollektiv nur mit Vorbehalt zu vertreten, da die Diffusionskapazität unter zunehmender Belastungsintensität ansteigt, und auch Berechnungen einen unter 3 Torr liegenden alveolendkapillaren Sauerstoffgradienten bei maximalen Sauerstoffaufnahmen belegen (2). In der Asthma bronchiale-Gruppe ist allerdings der Anstieg der AaD_{O_2} zwanglos durch eine Diffusionslimitation zu erklären, da, wie schon vorangehend diskutiert, in diesem Probandenkreis eine sog. Kontaktzeitverkürzung des in den Alveolenkapillaren strömenden Blutes bei steigenden Herzzeitvolumina zu erwarten ist. Über die Lunge verteilt, sind dann Regionen mit einem niedrigen Diffusionskapazitäts-Perfusionsverhältnis zu finden, alveolo-kapilläre Sauerstoffpartialdruckgradienten stellen sich ein. Offensichtlich sind aber auch beim Anstieg der AaD_{O_2} bei hohen Atemzeitvolumina wiederum zunehmende ventilatorische Inhomogenitäten beteiligt; dies läßt sich aus dem Verlauf des Totraumquotienten

ableiten. Andere Erklärungen, wie eine Zunahme des pulmonalen Shuntblutes oder der Effekt eines abfallenden gemischtvenösen Sauerstoffpartialdrucks im Kurzschlußblut auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck sind weniger einleuchtend.

Der Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks kann interpretativ allgemein auf die gleichen pathophysiologischen Mechanismen bezogen werden, die zur Deutung der im anfänglichen Belastungsverlauf sich verkleinernden AaD_{O_2} angeführt wurden. Der auch bei späterhin zunehmender AaD_{O_2} beobachtete PaO_2 - Anstieg ist schwierig zu erklären, jedoch nur bedingt als Widerspruch zu den vorangehenden Erörterungen aufzufassen. Dieses Verhalten wurde ebenso unter Belastung bei Patienten in der späten Rehabilitationsphase nach Myokardinfarkt (77) und an Byssinose erkrankten Personen (9) gefunden. Beschreibend verdeutlicht diese Konstellation (ansteigender arterieller Sauerstoffpartialdruck bei zunehmender AaD_{O_2}) eine "nachlassende Äquilibratorfunktion" der Lunge, da der zu hohen Werten ansteigende mittlere alveoläre Sauerstoffpartialdruck nicht entsprechend auf der Blutseite "beantwortet" wird.

b. arterieller Kohlensäurepartialdruck, arterio-alveoläre Kohlensäurepartialdruckdifferenz, alveoläre Ventilation, Toträume

Der Belastungsverlauf der arterio-alveolären Kohlensäurepartialdruckdifferenz des Normalkollektivs entspricht dem bei Herz- Lungengesunden bekannten Verhalten dieser Gradienten: die aAD_{CO_2} fällt mit steigender Belastung ab (85). Korrespondierend zum Gang der aAD_{CO_2} nimmt der Totraumquotient V_D/V_T ab, so daß schließlich bei hohen Belastungsstufen über 80 % des Atemminutenvolumens den perfundierten

Alveolarraum ventilieren. Dieses Verhalten erklärt sich aus der unter Belastung stetigen Abnahme von Verteilungsinhomogenitäten $\dot{V}_A/Q$: neben einer gleichmäßigen Ventilationsverteilung ist eine - über Anstieg des Herzzeitvolumens und des Pulmonalarteriendrucks gemittelte - Abnahme von Perfusionsinhomogenitäten beschrieben (90), so daß die physiologischen Distributionsunterschiede ausgeglichen werden.

Im Gegensatz zum Normalkollektiv zeigt die aAD_{CO_2} der Asthma bronchiale-Gruppe einen phasischen Verlauf. Ein anfänglicher Abfall ist zu höheren Belastungsstufen hin gefolgt von einem den Ruhewert überschreitenden Anstieg. Nach Untersuchungen an verschiedenen Kollektiven sind unterschiedliche Verläufe der arteriellen und alveolären Kohlensäurepartialdrucke je nach zugrunde liegender kardiopulmonaler Erkrankung zu erwarten; zusätzlich ist der jeweilige Schweregrad der Erkrankung zu beachten. Patienten, die in der späten Rehabilitationsphase eines Myokardinfarkts untersucht wurden, zeigen lediglich ein quantitatives Abweichen vom normalerweise beobachteten aAD_{CO_2} - Verlauf (77). Bei Lungenerkrankungen, die mit restriktiven Ventilationsstörungen einhergehen, auch bei primären Lungengefäßerkrankungen, wird im Mittel ein kontinuierlicher Anstieg der aAD_{CO_2} beobachtet (86).

Entsprechend dem Verlauf der aAD_{CO_2} verhalten sich die Toträume ($V_{Danat.}$, $V_{Dphysiol.}$, $V_{Dalv.}$) und der Totraumquotient V_D/V_T . Im Asthma bronchiale-Kollektiv steigt der physiologische Totraum im Belastungsverlauf zu extremen Werten an; der Totraumquotient fällt anfangs in einen Bereich ab, der in Ruhe gemessenen Normwerten entspricht, bei höherer Belastungsstufe steigt er wiederum sukzessive an, um schließlich den Ruhewert zu überschreiten.

Abnahme der aAD_{CO_2} sowie des Totraumquotienten sind bei den Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale zwanglos aus einem anfänglichen Ausgleich von $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Inhomogenitäten der Lunge zu erklären. Der folgende Anstieg der Totraumventilation kann mit einem zunehmend turbulenten Strömungsprofil im Bronchialsystem in Zusammenhang gebracht werden, wie er bei belastungsabhängiger Erhöhung der in- expiratorischen Flußrate eintritt (2). Da die Grenzzone zwischen turbulenter und laminarer Strömung, die normalerweise in Ruhe in den Bereich der 9. - 10. Bronchusgenerationen zu lokalisieren ist (79), bei zunehmender Atemstromstärke peripherwärts verlagert wird, ist vorstellbar, daß in den Luftwegen, die den Übergang zu den sog. kleinen Atemwegen mitteln, durch Turbulenzen ausgelöst, wie allgemein bei dieser Strömungsart angenommen, parallele Ventilationsinhomogenitäten entstehen. Obwohl diese beim Lungengesunden, wie an den Meßwerten ablesbar, nur in geringem Ausmaß auftreten, dürften diese ventilatorischen Verteilungsstörungen in der Asthma bronchiale-Gruppe die zunehmende Totraumventilation erklären, zumal sie in einem Bronchusbereich entstehen, in dem die vorangehend geschilderten Bronchialläsionen beginnen, die die Turbulenzen akzentuieren. Zu bedenken ist auch, daß der Effekt einer unter Belastung zunehmenden Atemfrequenz auf serielle Ventilationsinhomogenitäten (69) bei den morphologischen Atemwegsveränderungen bedeutsam sein kann.

Neben diesen vornehmlich aus dem über das normale Maß hinaus gesteigerten turbulenten Strömungsprofil abgeleiteten Ventilationsinhomogenitäten treten Verteilungsstörungen, die sich aus einer regional ausgebildeten sog. dynamischen Kompression des peripheren Bronchialalbums ableiten lassen (6,35). Setzt man nach der vorangehenden Diskussion der Asthma bronchiale-Gruppe allgemein einen verminderten static elastic recoil pressure voraus, so bedingt dieser einen abfallenden

Alveolardruck. Zusammen mit den - nach morphologischen Äquivalenten - erhöht anzunehmenden endobronchialen Strömungswiderständen in den kleinen und mittleren Bronchusgenerationen, wird daher expiratorisch der "treibende", die Luftströmung unterhaltende perductale Druck gegenüber einem Lungengesunden in vergleichbaren Bronchusgenerationen geringer ausfallen. Da gleichzeitig die Wandcompliance der angesprochenen Bronchien durch die morphologischen Läsionen groß ist, ist eine Kompression dieser Atemwege durch die belastungsabhängig hohen transpulmonalen Drucke möglich, wie noch späterhin dargestellt wird. Da die Einflußgrößen, die eine sog. dynamische Kompression verursachen, inhomogen über die Lunge verteilt sind, sind auch die aus der jeweiligen Zuordnung sich ergebenden Strömungswiderstände in einzelnen Lungenregionen unterschiedlich hoch. Die Folge ist, daß der Inhomogenitätsgrad der inspiratorischen Ventilationsverteilung zunimmt.

Als wesentlicher pathogenetischer Faktor, der bei dem untersuchten Asthma bronchiale-Kollektiv in die Deutung einer ansteigenden Totraumventilation einbezogen werden muß, ist weiterhin eine unter Belastung zunehmende Inhomogenität der pulmonalen Perfusion. Durch den diskutierten Umbau der Lungenacinusstruktur wird regional die kapilläre Perfusion unterschiedlich gesteigert. In Lungengebieten mit ratefiziertem alveolären Kapillarbesatz wie auch - funktionell - erhöhtem Alveolardruck, wird die Perfusionszunahme geringer sein, so daß V_D/V_T infolge Unterperfusion ansteigt.

Der durch diese Ventilations- und Perfusionsinhomogenitäten verursachte Totraumanstieg kann in einer für die Asthma bronchiale-Gruppe mittleren Belastungsintensität in seinem Effekt auf die alveoläre Ventilation allgemein durch Steigerung des Atemzeitvolumens ausgeglichen werden. Alveoläre

Ventilation und arterieller Kohlensäurepartialdruck entsprechen sich in beiden Untersuchungskollektiven über alle Belastungsstufen, während das Atemzeitvolumen in der Gruppe Asthma bronchiale zunehmend höher gemessen wird und schließlich während der letzten Belastungsstufe dieses Kollektivs exponentiell ansteigen muß, um den in eben solcher Funktion zunehmenden Totraum zu kompensieren.

c. Leistungslimitierende Faktoren.

Nach dem im Ergebnisteil dargestellten Parameterverlauf wurde im Arbeitsversuch des Normalkollektivs eine Ausbelastung erreicht, die Arbeitskapazität ist altersentsprechend. Diese Aussagen sind gerechtfertigt, da die jeweils bei der höchsten Belastungsstufe gemessene Sauerstoffaufnahme im Mittel als dieser Altersgruppe entsprechende maximale Sauerstoffaufnahme (42) bezeichnet werden kann, und das "leveling off" Phänomen (42) den Übergang von aeroben auf anaeroben Stoffwechselbedingungen erkennen läßt. Herzfrequenz und Sauerstoffpuls erreichen das altersentsprechende Maximum (1,42,70), der respiratorische Quotient nähert sich dem Wert 1 oder überschreitet ihn sogar. Ebenso ist aus dem exponentiell ansteigenden Atemzeitvolumen und aus der Kreuzung der Verläufe $\dot{V}_E$ in Abhängigkeit von $\dot{V}_{O_2}$ bzw. $\dot{V}_{CO_2}$ die Ausbelastung abzuleiten (86). Ohne weitere Erörterungen kann daher übereinkommend mit der Literatur geschlossen werden, daß die normale körperliche Leistungsfähigkeit des Kontrollkollektivs durch die Myokard- und Kreislauffunktion begrenzt wird. Diese Limitierung ist physiologisch, auch wenn bei den erhöht gemessenen systemarteriellen Druckwerten eine erhöhte linksventrikuläre Druckarbeit besteht.

In der Gruppe Asthma bronchiale entspricht die Arbeitskapazität nicht der Altersnorm. Alle oben angeführten, für eine

Ausbelastung sprechenden Kriterien werden nicht erfüllt. Vergleicht man die arteriellen Blutgase und Herz-Kreislaufparameter wie Herzfrequenz, Sauerstoffpuls und systemarterieller Blutdruck zwischen beiden Untersuchungsgruppen, so ist der Verlauf über die Belastungsstufen identisch, sogar zum Belastungsabbruch der Gruppe ABK sind keine Unterschiede erkennbar. Aus diesem Verhalten ist zu folgern, daß in der Asthma bronchiale-Gruppe die geringere Leistungsbreite nicht durch einen pathologisch pulmonalen Gaswechsel oder eine unzureichende kardiovaskuläre Funktion erklärbar ist. Eine geringere Kapazität des Herz-Kreislaufsystems wäre an einer in Abhängigkeit zur jeweiligen Sauerstoffaufnahme höheren Herzfrequenz und niedrigerem Sauerstoffpuls im Vergleich zum Normalkollektiv ausgewiesen (7). Eine Unterschreitung kritischer Sauerstoffpartialdrucke in der Arbeitsmuskulatur würde bei den im Vergleich zum Normalkollektiv sogar teilweise höher gemessenen arteriellen Sauerstoffpartialdrücken ein extrem niedriges Herzzeitvolumen voraussetzen, eine Annahme, die bei dem normalen Verhalten der Kreislaufparameter irrelevant ist.

Einen Ansatz, der die eingeschränkte Arbeitskapazität der Asthma bronchiale-Gruppe aus einer Ventilationsbegrenzung erklären läßt, bietet der vorangehend beschriebene Verlauf des Atemzeitvolumens in Zusammenhang mit einem zunehmend turbulenten Strömungsprofil im Bronchialsystem. Betrachtet man die Beziehungen zwischen (Alveolar-) Druck und Fluß im Bronchialsystem, so ist bei laminarer Strömung der Fluß dem treibenden Druck direkt proportional $P = \dot{V}$; wird die Strömung - wie bei hohen Stromstärken üblich - dagegen turbulent, so ist der Fluß der Quadratwurzel des Drucks proportional $P = \dot{V}^2$, da der bronchiale Strömungswiderstand gegenüber dem Wert bei laminarer Strömung sich vervierfacht (20). Da nach der Formel $P = K_1 \cdot \dot{V} + K_2 \cdot \dot{V}^2$ im Gegensatz zum Normalkollektiv in der Gruppe ABK zunehmend mehr der notwendige Alveolardruckaufbau zu hohen Belastungsstufen hin durch den entstehenden turbulenten

Flußanteil bestimmt wird, lassen sich extrem ansteigend bronchiale Strömungswiderstände und in deren Folge eine maximale, nicht mehr steigerbare Atemarbeit als Ursache der Leistungslimitierung postulieren. Für diese Annahme spricht auch, daß in der Gruppe ABK in der letzten Belastungsstufe das Atemäquivalent auf 30 - 35 ansteigt, Werte, die den Grenzbereich der ventilatorischen Leistungsfähigkeit anzeigen (41). Obwohl mit unseren Untersuchungskollektiven nur bedingt vergleichbar, ist auch aus Untersuchungen, die die jeweilige Atemleistung unter Belastung berechnen lassen, bei der Gruppe ABK die Atemanstrengung als leistungsbegrenzender Faktor abzuleiten: ein Patient mit bronchialer Obstruktion hat bei körperlicher Arbeit jeweils eine Atemleistung (Atemarbeit/min) zu erbringen, die bei vergleichbaren Belastungsstufen der 2 - 3 fachen Atemleistung eines Lungengesunden beträgt (41).

Es ist zu fragen, welche unserer Meßwerte über die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen Aufschluß geben können, die Atemarbeit und daher Atemzeitvolumen nicht mehr steigern lassen, nachdem diese durch Erhöhung der Flußwiderstände begrenzt erscheinen. Neben einer mangelnden Energiebereitschaft für die Arbeitsmuskulatur sind atemmechanische Störungen zu diskutieren.

Nach Berechnungen von Nielsen (58) beträgt bei hohen Belastungsstufen der Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur 10 % der gesamten Sauerstoffaufnahme. Bei Atemzeitvolumina, die zwischen 130 - 170 l/min liegen (49), nimmt dann der Sauerstoffverbrauch der Atemmuskulatur in einer Weise zu, daß die gesteigerte Sauerstoffaufnahme von der Atemmuskulatur jeweils für die vermehrte Ventilation verbraucht wird. Diese Annahme, nach der eine hohe Atemarbeit dann nur mittelbar leistungsbegrenzt wäre, ist jedoch nach dem Verlauf der Sauerstoffaufnahme in beiden Untersuchungskollektiven bei vergleichbaren Belastungsstufen nicht wahrscheinlich. Da eine Leistungslimitierung durch das Herz- Kreislaufsystem nicht vorliegt, müßte bei identischer äußerer Belastung

jeweils in der Gruppe ABK eine höhere Sauerstoffaufnahme gemessen werden, die zumindest in den dem Belastungsabbruch vorangehenden Belastungsstufen die hohe Sauerstoffaufnahme der Atemmuskulatur zu kompensieren versucht, wie nachgewiesen werden konnte (63). Allgemein läßt sich auch nicht aus einer unterschiedlichen Zuordnung von Atemfrequenz und Atemzugvolumen zwischen beiden Untersuchungsgruppen im Belastungsablauf ein Anhalt für eine differente mechanische Effizienz der Atmung gewinnen. Die Atemfrequenz wird in beiden Untersuchungskollektiven im Belastungsverlauf so eingestellt, daß die jeweilige alveoläre Ventilation mit der niedrigst möglichen Atemarbeit erbracht werden kann, wie der Vergleich unserer Daten mit den von Milic-Emili und Petit (56) berechneten Abhängigkeiten ergibt. Allerdings ist nicht weiter zu folgern, daß diese Aussage auch für die "Förderung" des Atemzeitvolumens gilt.

Eine Interpretationsmöglichkeit, die begründen läßt, weswegen sich die durch zunehmende Strömungswiderstände hohe Atemarbeit nicht weiter steigern läßt, und daher durch fehlende Ventilationsanpassung eine Leistungsbegrenzung eintritt, kann aus Beziehungen abgeleitet werden, die zwischen in Ruhe gemessenen atemmechanischen Parametern und dem höchst erreichten Atemzeitvolumen bzw. dem $\dot{V}O_2$ "max" unter Belastung bestehen (Tab.18). Absolute Einsekundenkapazität und mittlere expiratorische Stromstärke sind statistisch signifikant positiv mit jeweiligem Atemzeitvolumen während der höchsten Belastungsstufe verbunden; zwischen Residualvolumen bzw. intrathorakalem Gasvolumen besteht eine statistisch signifikante inverse Beziehung zu Atemzeitvolumen und Sauerstoffaufnahme.

Obwohl diese Beziehungen allgemein wohl auch für lungen-gesunde Probanden gelten können - Grimby (35) fand bei einem nicht selektierten Untersuchungskollektiv von Männern

im mittleren Alter einen Zusammenhang zwischen Höhe von $FEV_{1.0}$ und der jeweiligen physical work capacity - ist aus diesen Korrelationen, deren Prüfung im Normalkollektiv keine statistische Signifikanz ergab, der Schluß zu ziehen, daß eine Flow-Limitierung in kompressiblen Atemwegen eine weitere Ventilationssteigerung unterbindet.

Vergleicht man die unter Belastung eintretenden Fluß-Volumenbeziehungen eines Lungengesunden, so wird auch unter hohen Belastungsintensitäten gewöhnlich der Verlauf der maximalen expiratorischen und inspiratorischen Flußvolumenkurve nicht erreicht (Abb.15). Eine Begrenzung der Ventilation durch die aufzubringende Atemstromstärke besteht demnach nicht (33,34,35). Bei Patienten mit bronchialer Obstruktion wird jedoch ein derartiger pathophysiologischer Mechanismus angenommen, da schon in Ruhe und besonders unter Belastung die auftretenden Fluß-Volumenabhängigkeiten der MEFV-Kurve entsprechen können (34,65,Abb.16). Dieses Verhalten wird evident, wenn man Isovolum-Pressure- Flow- Diagramme und MEFV-Kurven von Lungengesunden denen von Patienten mit bronchialer Obstruktion gegenüberstellt (Abb. 17,18). Beide Kollektive zeigen mit Zunahme des transpulmonalen Drucks, also mit Zunahme der Muskelanstrengung, für jedes Lungenvolumen unter Abflachung des Anstiegs ein Fluß-maximum. Im Vergleich zum Lungengesunden ist jedoch beim Kranken allgemein der Kurvenverlauf flacher, die kritischen Pleuraldrucke P_{max} liegen in einer deutlich kleineren Größenordnung, nachdem ebenso niedriger gemessene kritische Flow's erreicht wurden. Vergleicht man bei identischen Lungenvolumina die gemessenen Flüsse, so weisen die Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen niedrigere Flüsse auf. Da in Gegenüberstellung zum Lungengesunden auch niedrigere transpulmonale Drucke gemessen werden, ist dieses Phänomen nur durch eine Kompressibilität der Atemwege zu erklären. Die dadurch bedingte zunehmende Lumeneinengung und Widerstandserhöhung

Parameter	$\dot{V}_{O_2}$ [l/min]	$\dot{V}_E$ [l/min]
VK [1]	0,4339 n.s.	0,4516 n.s.
FRK [1]	- 0,5789 ^x	- 0,6944 ^x
RV [1]	- 0,6372 ^x	- 0,7475 ^x
TK [1]	- 0,3481 n.s.	- 0,2937 n.s.
FEV _{1.0} [1]	0,5635 n.s.	0,7317 ^{xx}
FEV _{1.0} /VK [%]	0,4173 n.s.	0,5596 n.s.
AGW [l/min]	0,5317 n.s.	0,5565 n.s.
MEF [l/min]	0,5399 n.s.	0,6541 ^x
R _t [cmH ₂ O/l/s]	- 0,2481 n.s.	- 0,3948 n.s.

n.s. = keine signifikante Abhängigkeit

x = signifikant von 0 verschieden

bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p = 5 %

xx = signifikant von 0 verschieden bei einer

Irrtumswahrscheinlichkeit von p = 1 %

Legende zu Tab. 18: Korrelationen zwischen in Ruhe gemessenen atemmechanischen Parametern und der jeweils maximalen Sauerstoffaufnahme bzw. dem maximalen Atemzeitvolumen der Probanden mit Asthma bronchiale im asymptomatischen Intervall.

Tab. 18

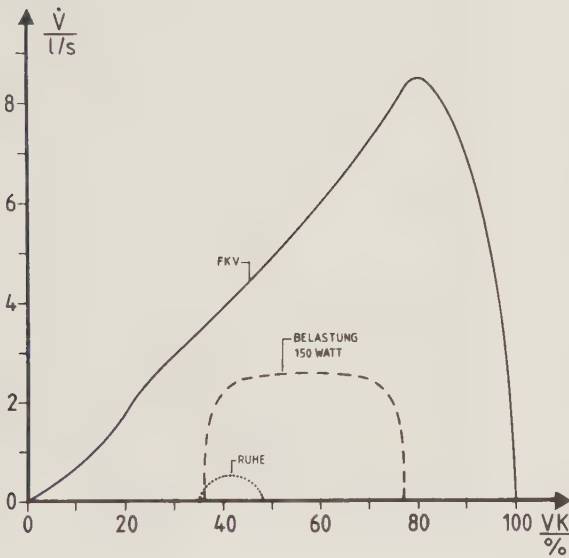


Abb. 15: Maximale Fluß-Volumen-Kurve (MEFV = maximal expiratory flow volume) bei einem Lungengesunden (ausgezogener Kurvenverlauf); Ordinate: Fluß in l/s, Abszisse: Volumen in % der forciert expirierten VK. Eingezeichnet sind weiter die in Ruhe (gepunktete Kurve) und bei mittlerer - hoher Belastung (gestrichelte Kurve) gemessenen Fluß - Volumen - Beziehungen. Einzelheiten siehe Text. Nach Beil, M. (6).

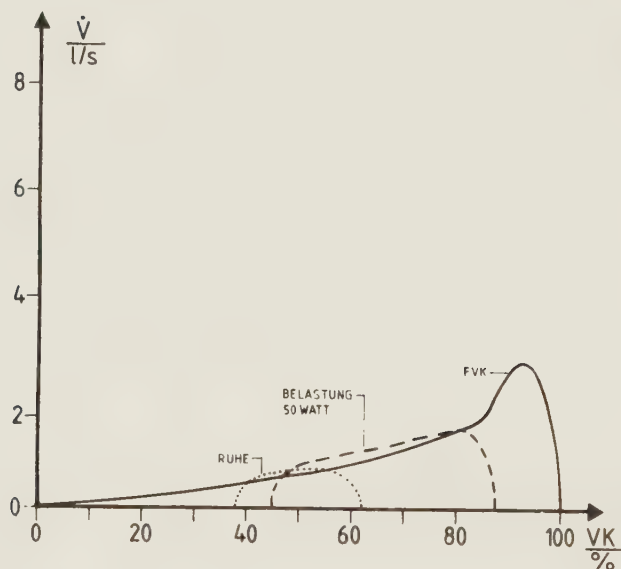


Abb. 16: Maximale Fluß-Volumen-Kurve (MEFV = maximal expiratory flow volume bei einem Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem (ausgezogener Kurvenverlauf); Ordinate: Fluß in l/s, Abszisse: Volumen in % der forciert expirierten VK. Eingezeichnet sind weiter die in Ruhe (gepunktete Kurve) und bei mittlerer - hoher Belastung (gestrichelte Kurve) gemessenen Fluß - Volumen - Beziehungen. Einzelheiten siehe Text. Nach Beil, M. (6).

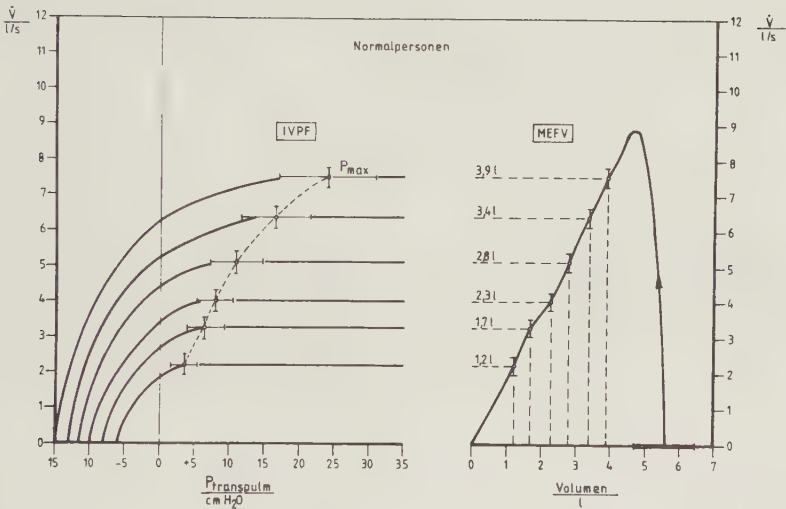


Abb. 17: Mittleres Isovolum-Pressure-Flow-Diagramm (IVPF) für 1,2 bis 3,9 l Lungenvolumen = 20 - 70 % VC) und mittleres Maximal - Expiratory - Flow - Diagramm (MEFV) bei einer Normalperson. Ordinate: Flow ($\dot{V}$), Abszisse: Transpulmonaldruck ($P_{\text{transpulm.}}$) bzw. Volumen P_{max} : Mittlerer Transpulmonaldruck, bei dem Flowlimitierung erfolgt. Aus Bei, M. (6). Einzelheiten siehe Text.

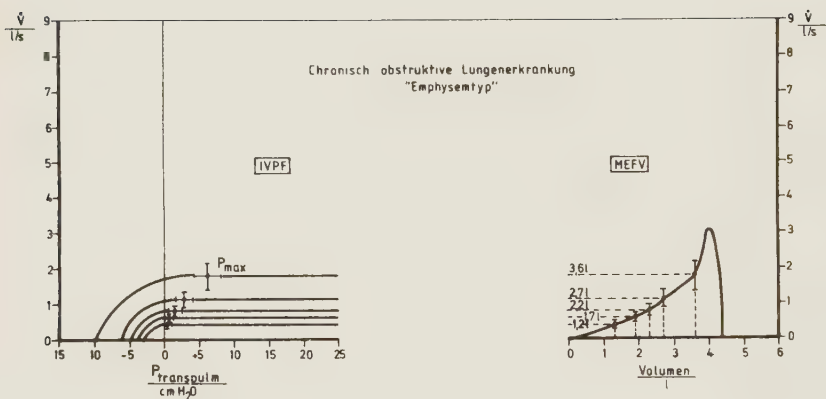


Abb. 18: Mittleres Isovolum-Pressure-Flow-Diagramm (IVPF) für 1,2 bis 3,6 l Lungenvolumen (= 30 - 80 % VC) und mittleres Maximal-Expiratory-Flow-Volume-Diagramm (MEFV) bei einem Patienten mit einem ausgeprägten Lungenemphysem. Ordinate Flow ($\dot{V}$), Abszisse: Transpulmonaldruck ($P_{\text{transpulm.}}$) bzw. Volumen. $P_{\text{max.}}$: Mittlerer Transpulmonaldruck bei dem Flowlimitierung erfolgt. Aus Beil, M. (6). Einzelheiten siehe Text.

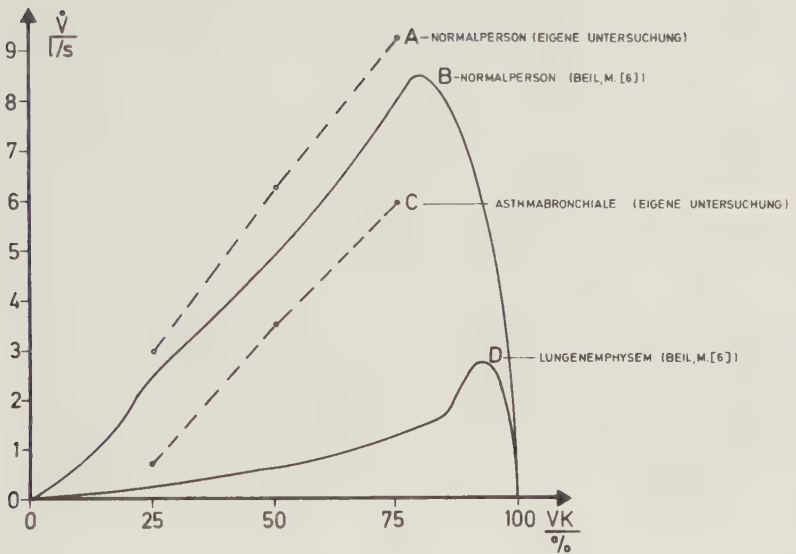


Abb. 19: Vergleichende Gegenüberstellung von MEFV-Kurven eines Normalkollektivs (B) und einer Gruppe mit Lungenemphysem (D). Gleichzeitig sind die aus der Einsekundenkapazität bei 25%, 50% bzw. 75% der VK in Annäherung errechneten Flußwerte unserer Untersuchungen: A = Normalkollektiv, C = Asthma Bronchiale Kollektiv eingezeichnet. Einzelheiten siehe Text.

führt dann trotz weitererem Druckaufbaus zu einer Fluß-limitierung. Unter Belastung, wenn die transpulmonalen Druckdifferenzen ansteigen, bleibt daher dem Kranken nur ein geringer "Spielraum"; schon bei niedrigen Drucken und Flußraten wird er an die MEFV-Kurve grenzen (Abb.18).

Dieser Mechanismus einer Flußbegrenzung, die eine weitere Ventilationssteigerung nicht zuläßt, ist nach den oben aufgeführten Korrelationen für unsere Asthma bronchiale-Gruppe wahrscheinlich, zumal durch den breit diskutierten Umbau der Lungenacinusstruktur im Sinne eines Lungenemphysems ein morphologisches Bindeglied zu der angenommenen kompressionsbedingten Flowlimitierung besteht. Für die Relevanz dieses Pathomechanismus sprechen auch die aus FEV_{1.0} - Kurve berechneten Flußraten und die dann in Annäherung aufgezeichnete Flow-Volume-Kurve beider Untersuchungskollektive (Abb.19). Im Vergleich zum Normalkollektiv ist eine begrenzte Anpassungsbreite des expiratorischen Flows an einen erhöhten Ventilationsbedarf vorstellbar, auch wenn der Verlauf der MEFV-Kurve weit über dem liegt, der bei Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem gemessen wird.

Welche Kompensationsmechanismen stehen zur Verfügung? Bei Patienten mit bronchialer Obstruktion wurde unter Belastung eine Verschiebung des endexpiratorischen Volumenniveaus in Richtung Inspiration beobachtet (6). Durch die Anhebung der Atemmittellage wird der endobronchiale Strömungswiderstand geringer, gleichzeitig sind kritischer Transpulmonaldruck und Fluß höher anzusetzen. Denkbar als Kompensationsmöglichkeit ist auch eine Steigerung des inspiratorischen Flow's zugunsten einer langsameren Expiration unter Verschiebung des Atemzeitverhältnisses.

Letztlich sind jedoch diese Kompensationsmechanismen in der Gruppe ABK ineffizient, so daß sich zusammenfassend folgende pathophysiologisch aufeinanderfolgende Schritte darstellen lassen: durch turbulente Strömung steigt der Flußwiderstand an; die Folge ist eine Zunahme der Atemarbeit. Eine weitere Erhöhung des transpulmonalen Druckaufbaus, der Atemarbeit, kann jedoch nicht, wie an sich in Grenzen möglich, die Ventilation wiederum an diesen Widerstandsteil anpassen, da die dann einsetzende Atemwegskompression und folgende Flußlimitierung nur eine vermehrte sog. Blindarbeit fördert. Die Zunahme der Totraumventilation kann nicht mehr kompensiert werden.

Der durch diese pathologische Atemmechanik bedingte, gegenüber dem Normalkollektiv "vorzeitige" Belastungsabbruch ist zwar mit einem zunehmend ineffektiven pulmonalen Gaswechsel verbunden, wie dargestellt wurde, eine Partial- oder Globalinsuffizienz der Atmung bleibt jedoch aus. Die Belastung wird beendet, bevor sich durch "Ventilationsererschöpfung" eine alveoläre Hypoventilation ausbildet. Allgemein kann durch die ventilatorisch begrenzte Belastungstoleranz nicht die Leistungsgrenze erreicht werden, die an sich durch Funktion von Herz und Kreislauf möglich wäre. Die Arbeitskapazität der Asthma bronchiale-Gruppe, objektiviert an der mit 1604 ml O_2 /min gemessenen "maximalen" Sauerstoffaufnahme, entspricht trotz der deutlich im Vergleich zum Normalkollektiv herabgesetzten körperlichen Leistungsgrenze noch einer normalen Dauerleistungsfähigkeit dieser Altersgruppe, wenn man Daten von Hollmann (42) zugrunde legt. Da diese Dauerleistungsgrenze bei dem von Krankheitserwartung geprägten Leben der Probanden offensichtlich nicht überschritten, wohl auch kaum während der täglichen Betätigung erreicht wird, wird verständlich, daß nur vier der untersuchten Probanden eine Belastungsdyspnoe während der anfänglichen Befragung angaben.

Erst unter der von uns "erzwungenen" erschöpfenden Belastung brachen dann alle Probanden unter ausgeprägter Dyspnoe - entsprechend den pathophysiologischen Mechanismen - den Arbeitsversuch ab.

Die individuell erreichbare Arbeitskapazität ist aus Korrelationen zwischen $\dot{V}_{O_2 \max}$ und pulmonalen Funktionswerten in Ruhe abschätzbar.² Dieser Ansatz, der schon geprüft wurde, um das körperliche Leistungsvermögen von Myokardinfarktpatienten in Annäherung zu erfassen, ist sinnvoll, da dadurch aufwendige Belastungsuntersuchungen umgangen werden. Um die Relevanz der mit hoher "Treffsicherheit" versehenen Parameter - FEV_{1.0}, AGW, RV, FRK - zu sichern, sind Messungen an einer größeren Patientenzahl und Berechnungen partieller Korrelationen notwendig.

V. Zusammenfassung

Das Krankheitsbild Asthma bronchiale zeigt unterschiedliche Verläufe. Neben der Entwicklung zu einem "chronischen obstruktiven Syndrom", das dann meist die ursprüngliche Ätiologie der Erkrankung nicht mehr erkennen läßt, werden Verläufe beobachtet, bei denen die Anfallsbereitschaft über Jahrzehnte konstant bleibt und die einzelnen Asthma bronchiale Anfälle jeweils von einem länger dauernden, sog. asymptomatischen Intervall gefolgt sind. Allgemein besteht die Ansicht, daß sich in der klinisch stummen Zeit " die Atmung vollkommen normalisiert ", so daß auch nach jahrelangem Verlauf morphologische und funktionelle "Dauerschäden" der Lunge nicht unbedingt zu erwarten sind.

Da zu diesem Themenkreis kaum Aussagen gemacht werden können, die objektivierbar auf Meßwerten beruhen, habe ich übergeordnet die Frage aufgegriffen, wie sich Atemmechanik und pulmonaler Gaswechsel bei diesem Personenkreis verhalten, um nach dem Ausfall atemphysiologischer Parameter zu beantworten, ob der Vorstellung der "vollkommenen Normalisierung der Atmung" im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale zu folgen ist oder berechtigt dauernde Funktionsstörungen anzunehmen sind, die - wenn interpretativ vertretbar - zu morphologischen Änderungen zu korrelieren sind.

Untersucht wurden 13 Probanden, bei denen nach Anamnese und Krankenunterlagen, überwiegend auch nach Prick-Testung ein allergisches Asthma bronchiale gesichert war. Die Probanden waren - nach bronchopulmonalen Zeichen befragt - unter normalen Lebensbedingungen symptomfrei, einige (n=4) gaben lediglich eine Belastungsdyspnoe an. Die Verlaufsdauer der Erkrankung betrug im Mittel 32 Jahre, die Periode des derzeitigen asymptomatischen Intervalls wurde durchschnittlich mit 13 Monaten bestimmt. Dieser Gruppe wurde

ein sog. Normalkollektiv (n=15) gegenübergestellt, das nach Probandenzahl, Altersquerschnitt und anthropometrischen Daten vergleichbar war.

Die Prüfung der pulmonalen Funktion erfolgte unter Ruhe- und Belastungsbedingungen. Hämodynamische Parameter wurden in den Meßwertkatalog einbezogen. Neben sog. routinemäßig bestimmten Funktionswerten wurden Parameter gemessen, deren Einsatz nach methodischen Vorarbeiten im Funktionslabor der Abteilung Pneumologie des Universitätsklinikums Mainz neu ($D_{L_{O_2}}$, unblutige Bestimmung von $P_{\bar{V}O_2}$, $P_{\bar{V}CO_2}$) erfolgte.

Die Untersuchungen unter Ruhebedingungen zeigen, daß die Probanden im asymptomatischen Intervall im Vergleich zum Normalkollektiv Anomalitäten der pulmonalen Funktion aufweisen. Von den statistischen Lungenvolumina, die aus spirometrischen und bodyplethysmographischen Daten bestimmt wurden, ist im Mittel die Vitalkapazität statistisch signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigt; ebenso statistisch signifikant läßt sich eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazität und des Residualvolumens sichern. Von den dynamischen Lungenvolumina ist die absolute Einsekundenkapazität im Vergleich zum Normalkollektiv statistisch signifikant erniedrigt; für die relative Einsekundenkapazität war ein derartiger Gruppenunterschied auch zu erfassen, bezogen auf altersabhängige Referenzwerte anderer Untersucher lag dieser Parameter in der Gruppe Asthma bronchiale jedoch noch im Normbereich. Atemgrenzwert und sog. mittlexpiratorischer Fluß waren statistisch gesichert gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigt. Der bodyplethysmographisch gemessene bronchiale Strömungswiderstand lag in beiden Kollektiven - bezogen auf bekannte Referenzwerte - im Normbereich, im Gruppenvergleich war jedoch statistisch signifikant ein höherer bronchialer Flußwiderstand in der Gruppe Asthma bronchiale deutlich.

Ventilatorische Parameter - alveoläre Ventilation, Atemzeitvolumen, Atemzugvolumen sowie Atemfrequenz - wiesen nur teilweise Gruppenunterschiede auf. Die hämodynamischen Meßwerte - Lungenperfusion, Herzfrequenz, systemarterieller Blutdruck sowie die gemischtvenösen Atemgaspartialdrucke waren statistisch nicht signifikant gruppenabhängig different. Die Sauerstoffdiffusionskapazität D_{LO_2} war in der Asthma bronchiale-Gruppe pathologisch erniedrigt. Dieser Parameter erwies sich in der Trennfunktion des T-Tests am geeignetsten, einen auf Funktionskriterien beruhenden Gruppenunterschied zu beweisen.

Die arteriellen Blutgase ließen bei statistischem Vorgehen keinen Gruppenunterschied erkennen. Deskriptiv war zwar der arterielle Sauerstoffpartialdruck der Asthma bronchiale-Gruppe im Vergleich zum Normalkollektiv erniedrigt, bezogen auf bekannte Referenzwerte lag jedoch auch P_{aO_2} dieses Untersuchungskollektivs im Normbereich. Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz AaD_{O_2} war in der Asthma bronchiale-Gruppe erhöht. Der T-Test trennte diesen Parameter jedoch nicht signifikant vom Normalkollektiv. Diese Aussagen gelten ebenso für die arterio-alveoläre Kohlensäurepartialdruckdifferenz. Einer erhöhten aAD_{CO_2} war im Kollektiv Asthma bronchiale ein großer physiologischer und alveolärer Totraum zugeordnet.

Interpretativ läßt sich aus dem Ausfall der Meßwerte im Verein mit berechneten Korrelationen folgern, daß das pathologische Funktionsmuster auf Umbauvorgängen der Lungenacinusstruktur im Sinne eines Lungenemphysems und weiteren morphologischen Läsionen im Bereich der kleinen Atemwege bezogen werden muß, wie es auch morphologische Untersuchungen an diesem Probandenkreis nahelegen. Diese Aussage ist nur vertretbar, wenn man nach Mittelwert und statistischer Trennung wer-

tet. Im Einzelfall sind durchaus Meßwertkonstellationen möglich, die eine von der vorangehenden Interpretation unterschiedliche Deutung zulassen. Das Ausmaß der pulmonalen Funktionsstörung der Asthma bronchiale-Probanden in Ruhe kann daher auch als mittel-, wenn nicht als geringgradig bezeichnet werden.

Die Ergebnisse der Belastungsuntersuchung stützen die Annahme der morphologischen Diagnose eines Lungenemphysems.

Allgemein ist die Arbeitskapazität - objektivierbar an erreichter Wattstufe und Sauerstoffaufnahme - der Asthma bronchiale-Gruppe geringer. Der Belastungsverlauf der ventilatorischen Parameter und der Meßwert des pulmonalen Gasaustauschs ist zwischen beiden Untersuchungskollektiven qualitativ und quantitativ different, während die auf kardiale Funktion und systemarterielle Hämodynamik zu beziehenden Parameter einen identischen Gang zeigen.

Die AaD_{O_2} weist in beiden Untersuchungskollektiven den bekannten phasischen Verlauf auf. Die zu hohen Belastungsstufen hin eintretende Weitung der AaD_{O_2} tritt in der Asthma bronchiale-Gruppe im Vergleich zum Normalkollektiv bei niedrigeren Belastungsstufen ein. Während sich der arterielle Sauerstoffpartialdruck im Normalkollektiv nicht ändert, ist bei den Asthma bronchiale-Probanden deskriptiv ein Anstieg des Parameters zu erkennen. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck zeigt keinen gruppenunterschiedlichen Gang; die aAD_{CO_2} allerdings läßt einen differenten Verlauf erkennen: nach einem anfänglichen Abfall wird abweichend zum Normalkollektiv in der Gruppe Asthma bronchiale ein fortschreitender Anstieg der arterio-alveolären Kohlendioxidpartialdruckdifferenz beobachtet, der wiederum im Gegensatz zum Normalkollektiv mit einer exponentiellen Zunahme des physiologischen Totraums korreliert.

Dieses Verhalten der Totraumventilation, das sich auch im Vergleich zum Normalkollektiv in einem phasischen Verlauf des Totraumquotienten - initialer Abfall, der von einem stetigen Anstieg gefolgt ist - spiegelt, bietet den Ansatz in Zusammenschau von $\dot{V}_E$, $\dot{V}_A$ und $\dot{V}_D$, jeweils in Abhängigkeit von Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe die leistungslimitierenden Faktoren der Asthma bronchiale-Gruppe im Vergleich zum Normalkollektiv zu kennzeichnen. Während im Normalkollektiv aus den Beziehungen dieser Parameter im Belastungsverlauf ablesbar ist, daß durchschnittlich eine der Ausbelastung entsprechende maximale Sauerstoffaufnahme erreicht wird, ist die geringere Arbeitskapazität der Asthma bronchiale-Gruppe ableitbar, die sich aus den atemmechanischen Ursachen (vermehrte turbulente Strömung bei hohen Flüssen) der hohen Totraumventilation folgern läßt.

Zudem ist aus Korrelationen zwischen "maximal" erreichbaren Atemzeitvolumen bzw. Sauerstoffaufnahme und in Ruhe gemessenen Lungenfunktionswerten, die bei in Mittel fehlender zentraler Obstruktion als Ausdruck eines Lungenemphysems angesehen werden können, zu schließen, daß unter Belastung eine Ventilationsbegrenzung durch sog. Flowlimitierung einsetzt. Ein Arbeitsabbruch durch einen pathologischen pulmonalen Gaswechsel oder eine im Vergleich zum Normalkollektiv herabgesetzte kardiale Leistungsfähigkeit kann verneint werden. Statistisch ist nach erwähnten Korrelationen die Arbeitskapazität aus dem Ausfall von Ruhelungenfunktionswerten abschätzbar.

Zusammenfassend ist aus den Ergebnissen meiner Untersuchungen zu schließen, daß sich bei Probanden im asymptomatischen Intervall eines Asthma bronchiale keineswegs

"die Atmung völlig normalisiert". Zumindest bei längerem Krankheitsverlauf entwickeln sich klinisch Veränderungen der Lungenacinusstruktur, die zu geschildertem pathologischen pulmonalen Funktionsverhalten führen.

VI. Literatur

1. ASTRAND, P.O.,
E.H. Christensen: Aerobis work capacity, In:
Oxygen in the animal organism.
Pergamon Press, Oxford-London-
Edinburg 1964
2. ASSMUSSEN, E.: Muscular exercise. In: Handbook
of Physiology, Section 3: Res-
piration, Volume II.
Hrsg.: W.O. Fenn, H. Rahn,
Washington, D.C. 1964
3. BATES, D.V.,
P.T. Macklem,
R.V. Christie: Respiratory Function in Disea-
se.
W.B. Saunders Co., Philadelphia,
London, Toronto 1971
4. BEDELL, D.V.,
G.I. Ostiguy: Transfer factor for carbon mono-
xide in patients with airway
obstruction.
Clin.Sci. 32, 239 (1967)
5. BEIL, M.,
W.F. Ulmer: Funktionsdiagnostische Befund-
muster bei chronisch obstruk-
tiven Atemwegserkrankungen und
ihre Bedeutung für die klini-
sche Kurzzeitprognose.
Pneumologie 153, 119 (1976)
6. BEIL, M.: Leistungsbegrenzung durch Stö-
rungen der Atemmechanik.
Pneumologie Suppl. S. 41 (1976)
7. BLOHMKE, M.: Belastungstests des Kreislaufs
in Epidemiologie und Präventiv-
medizin.
Dr. A. Hüthig Verlag
Heidelberg 1969

8. BOUHUYS, A.,
S. Lichterckert,
C. Lundgren,
G. Lundin: Efficiency of pulmonary ventilation during rest and light exercise.
Acta physiол. scand. 35,289 (1956)
9. BOUHUYS, A.: Resistance to breathing and pulmonary gas exchange in byssinose workers.
Am.J. Physiол. 67,50 (1973).
10. BÜHLMANN, A.A.: Normwerte, Lungenfunktionsdiagnostik zur Beurteilung der pulmonalen Leistungsfähigkeit. In: Praktische Lungenfunktionsprüfungen. Hrsg. R. Ferlinz, Bücherei des Pneumologen Band 3, Georg Thieme Verlag 1978
11. BURCHARDI, H.
H. Harms: Zur Altersabhängigkeit des arteriellen Sauerstoffdrucks und der alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz.
Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb. 3, 312 (1968)
12. CARDELL, B.S.: Pathological findings in deaths from asthma.
Int. Arch. Allergy 9, 189 (1956)
13. CLEMENTS, J.: Pulmonary surfactant and static elastic recoil pressure of the lung.
J. appl. Physiол. 28,110 (1970)
14. COMROE, jr. J.H.,
W.S. Fowler: Detection of uneven alveolar ventilation during a single breath of oxygen.
Am. J. Med. 10, 408 (1951)
15. COMROE, Jr. J.H.,
R.E. Forster,
A.B. Dubois,
W.A. Briscoe,
E. Carlsen: Die Lunge,
2. Auflage Schattauer,
Stuttgart 1968

16. COTES, J.E.: Lung ventilation and gas exchange in asymptomatic emphysema.
Progr. Resp. Res., vol.10, pp.117 (Karger, Basel 1976)
17. CRUCHAND, S.: Das Asthma bronchiale.
Documenta Geigy, Acta clinica Nr.4, 1965
18. DÖHRING, W., G. Thews Ein Extrapolationsverfahren zur unblutigen Bestimmung des O_2 und CO_2 -Partialdruckes im venösen Mischblut.
Pflügers Arch. 311,326 (1969)
19. DRANSFELD, B.: O_2 -Aufnahme und O_2 -Puls bei ergometrischer Leistung.
In: Ergebnisse der Ergometrie. Hrsg. H. Mellerowicz, E. Jokl, G. Hansen.
Perimed Verlag, Erlangen 1975
20. DUBOIS, A.B.: Resistance to breathing.
In: Handbook of Physiology. Section 3: Respiration, Volume I, Hrsg. W.O. Fenn, H. Rahn, Washington C.C. 1964
21. DUNNIL, M.S.: The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa.
J. clin. Path. 13,27 (1960)
22. DUNNIL, M.S.: The pathology of asthma.
In Transactions of World Asthma Conference March 1965
23. DUNNIL, M.S.: Discussion. In Form and Function in the Human Lung.
Cumming, G., ed. E.S. Livingstone, Edinburgh and London, 1968, p.150

24. ENGSTROM, J.: Respiratory studies in children. XI. Mechanics of breathing, lung volumes and ventilatory capacity in asthmatic children from attack to symptom - free status. Acta Pediat. Suppl. 155, 1 (1964)
25. FAHRI, L.E.,
H. Rahn: A theoretical analysis of the alveolar-arterial oxygen difference with special reference to the distribution effect. J. appl. Physiol. 18,97 (1963)
26. FERLINZ, R.: Lungen- und Bronchialerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974
27. FOWLER, W.S.: Lung function studies. III. Uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. J. appl. Physiol. 2,283 (1949)
28. FUCHS, E.: Häufigkeit ätiologischer Faktoren beim Bronchialasthma in Deutschland. In: V. Congr. internac. Allergologia. Paz Montalvo, Madrid 1964
29. GELB, A.F.,
W.M. Gold,
R.R. Wright,
H.R. Bruch,
J.A. Nadel: Physiologic diagnosis of sub-clinical emphysema. Am Res. Resp. Dis. 107, 50 (1973)
30. GLIYNN, A.A.,
L. Michaels: Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma. Thorax 15, 142 (1960)
31. GOLD, W.M.
H.S. Kaufmann,
J.A. Nadel: Elastic recoil of the lungs in chronic asthmatic patients before and after therapy. J. appl. Physiol. 23, 433 (1967)

32. GOUGH, J.: Post mortem differences in asthma and in chronic bronchitis. Acta Allergol. (Kbh.) 16, 391 (1961)
33. GRIMBY, G.: Respiration in exercise. Med. Sci. Sport. 1, 9 (1969)
34. GRIMBY, G.: Flow-volume curves and breathing patterns during exercise in patients with obstructive lung disease. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 25, 303 (1970)
35. GRIMBY, G.: Respiration as a limiting factor for working capacity. Pneumologie Suppl. S. 11 (1976)
36. GRONEMEYER, W.: Therapie allergischer Krankheiten. In: Lehrbuch der klinischen Allergie Hrsg. K. Hansen, M. Werner, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962
37. GRONEMEYER, W., E. Fuchs: Krankheiten durch inhalative Allergeninvasion. In: Lehrbuch der klinischen Allergie Hrsg. K. Hansen, M. Werner, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962
38. GRONEMEYER, W., M. Werner, E. Fuchs: Asthma bronchiale (Bronchiolenasthma). In: Innere Medizin in Praxis und Klinik Hrsg. H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaler Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973

39. HANSEN, G.: Atemzeitvolumen und Atem-
äquivalent bei ergometrischer
Leistung.
In: Ergebnisse der Ergometrie
Hrsg. H. Mellerowicz,
E. Jokl, G. Hansen
Perimed Verlag, Erlangen 1975
40. HERTLE, F.H.,
R. Georg,
H.J. Lange: Die arteriellen Blutgaspartial-
drucke und ihre Beziehungen zu
Alter und anthropometrischen
Größen.
Respiration 28, 1 (1971)
41. HERTZ, C.W.: Ergometrie
In: Praktische Lungenfunktions-
prüfungen.
Hrsg. R. Ferlinz,
Georg Thieme
Verlag Stuttgart 1978
42. HOLLMANN, W.: Kriterien der kardialen und
pulmonalen Leistungsgrenzen.
In: Ergebnisse der Ergometrie.
Hrsg. H. Mellerowicz,
E. Jokl, G. Hansen.
Perimed Verlag, Erlangen 1975
43. KIRKPATRICK, Ch. H.: Asthma and Atopic Hypersensitivi-
ty.
In: Immunologic and infectious
in the lung.
Editors Ch. H. Kirkpatrick,
H.Y. Reynolds. Marcel Dekker,
Inc. New York, Basel 1976
44. KNIPPING, H.W.,
W. Bolt,
H. Valentin,
H. Venrath: Untersuchung und Beurteilung
des Herzkranken.
F. Enke Verlag, Stuttgart 1960
45. KOMMISSION DER EURO-
PÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN: Leitfaden für die praktische
Durchführung der Untersuchung
der ventilatorischen Funktion
durch die Spirographie
Arbeitshygiene und Arbeitsmedizi
Nr. 11, 2. Aufl. Luxemburg 1971

46. LEOPOLD, J.G.:
A contrast of bronchitis and
asthma.
In: Symposium on the Nature
of Asthma.
King Edward VII Hospital,
pp. 30 - 38, 1953
47. LINDERHOLM, H.:
Diffusing capacity of the
lungs as a limiting factor for
physical working capacity.
Acta med. scand. 163,61 (1959)
48. MACKLEM, P.R.,
M.R. Becklake:
The relationship between the
mechanical and diffusing proper-
ties of the lung in health and
disease.
Am. Rev. Resp. Dis. 87,41 (1963)
49. MARGARIA, R.,
G. Milic-Emili,
J.M. Petit,
G. Cavagna:
Mechanical work of breathing
during muscular exercise
J. appl. Physiol. 15, 354
(1960)
50. MARSHALL, R.,
J.G. Widdicombe:
Stress relaxation of the human
lung.
Clin. Sci. 20, 19 (1961)
51. MATTHYS, H.:
persönliche Mitteilung
52. McFADDEN, jr. E.R.,
H.A. Lyons:
Airway resistance and uneven
ventilation in bronchial asthma.
J. appl. Physiol. 25, 365
(1968)
53. McFADDEN, jr. E.R.,
H.A. Lyons:
Serial studies of factors in-
fluencing airway dynamics re-
covery from acute asthma attacks.
J. appl. Physiol. 27, 452
(1969)
54. MELLEMGAARD, K.:
The alveolar-arterial oxygen
difference : its size and
components in normal man.
Acta physiol. scand. 67, 10
(1966)

55. MELLOROWICZ, H.: Ergometrie
Urban Schwarzenberg,
München-Berlin-Wien 1975
56. MILIC-EMILI, G.,
J.M. Petit: Mechanical efficiency of
breathing.
J. appl. Physiol. 15, 359
(1960)
57. MUYSERS, K.,
L. Delgmann,
U. Smidt: Wasserdampfunaabhängige Proben-
einlaßsysteme für Respirations-
massenspektrometer.
Pflügers Arch. 299, 185 (1968)
58. NIELSEN, M.: Die Respirationsarbeit bei
Körperruhe und bei Muskelarbeit.
Scand. Arch. Physiol. 74, 299
(1936)
59. NOLTE, D.,
W.T. Ulmer: Über die Abhängigkeit des intra-
thorakalen Gasvolumens vom Aus-
maß der Atemwegsobstruktion.
Experimentelle Stenoseatmung und
pharmakodynamischer Broncho-
spasmus bei gesunden Versuchs-
personen.
Z. ges. exp. Med. 147, 129
(1968)
60. NOWACKI, P.E.: Die Bedeutung des Ventilations-
RQ bei ergometrischer Leistung.
In: Ergebnisse der Ergometrie.
Hrsg. H. Mellerowicz, E. Jokl,
G. Hansen.
Perimed Verlag, Erlangen 1975
61. NUNN, J.F.: Applied respiratory physiology.
Butterworths,
London and Boston 1975
62. ORZALESI, M.M.,
C.D. Cook,
M.C. Hart: Pulmonary function in symptom-
free asthmatic patients.
Acta Paediat. 53, 401 (1964)
63. OTIS, A.B.: The work of breathing
In: Handbook of Physiology.
Section 3: Respiration, Volume I
Hrsg. W.O. Fenn, H. Rahn
Washington D.C. 1964

64. PIIPER, J.:
Physiologie der Atmung.
In: Physiologie des Menschen
Band 6 Atmung.
Hrsg. Gauer, Kramer, Jung, Urban
Schwarzenberg, München 1972
65. POTTER, W.A.,
S. Olafsson,
R.E. Hyatt:
Ventilatory mechanics and
expiratory flow limitation
during exercise in patients
with obstructive lung disease.
J. Clin. Invest. 50, 910
(1971)
66. RAHN, H.,
L.E. Farhi:
Ciba Foundation Symposium on
Pulmonary Structure and Funktion,
ed. by
A.V.S. De Reuck, M.O. Connors,
Churchill, London 1962
67. RAINE, J.M.,
J.M. Bishop:
A- difference in O_2 tension and
physiological dead-space in
normal man.
J. appl. Physiol. 18, 284
(1963)
68. RAUWERDA, P.E.:
Unequal ventilation of different
parts of the lung and the deter-
mination of cardiac output
(thesis).
Groningen, University of
Groningen, 1946
69. ROOS, A.,
H. Dahlston,
J.P. Murphy:
Distribution of inspired air
in the lungs.
J. appl. Physiol. 7, 645
(1955)
70. ROSKAMM, H.,
H. Reindell,
K. Musshoff,
K. König
Arch. Kreisf. forschung
35, 67 (1961)
71. RUSHER, J.L.
P.J. Stoll,
C. Lenfant:
Exercise-induced hyperpnea
and uniformity and efficiency
of pulmonary ventilation.
J. appl. Physiol. 28, 168
(1970)

72. SALVATO, G.:
Some histological changes in chronic bronchitis and asthma. Thorax 23, 168 (1968)
73. SMIDT, U.,
K. Nerges:
Sollwerte - Normwerte - Referenzwerte.
In: Lungenfunktionsdiagnostik, Pathophysiologie und Untersuchungsmethoden.
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen 1977
74. SORBINI, C.A.,
V. Grassi,
E. Solinas,
G. Muison:
Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects.
Respiration 25,3 (1968)
75. SCHMIDT, W.,
G. Thews,
K.H. Schnabel:
Störungen des pulmonalen Gasaustauschs bei restriktiven Lungenerkrankungen. Ergebnisse der Verteilungsanalyse von Ventilation, Perfusion und O_2 -Diffusionskapazität.
Klin.Wschr. 54, 664 (1973)
76. SCHULTEHINRICHS, D.,
V. Schulz,
F.H.Hertle,
A. Scheidt,
H. Löllgen:
Die Altersabhängigkeit der arterio-alveolären O_2 - und CO_2 -Druckdifferenzen.
Klin. Wschr. 50, 739 (1972)
77. SCHULZ, V.,
W.Schmidt,
K.H. Schnabel,
W. Gladisch:
Der pulmonale Gaswechsel in der späten Rehabilitationsphase des Myokardinfarktes I. Funktionsuntersuchungen in Ruhe.
Klin.Wschr. 54, 315 (1976)
78. SCHULZ, V.,
W. Schmidt,
K.H. Schnabel,
H. Just,
W. Gladisch:
Pulmonaler Gaswechsel in der späten Rehabilitationsphase des Myokardinfarktes II. Funktionsuntersuchungen unter Belastungsbedingungen.
Klin. Wschr. 54, 323 (1976)
79. STANESCU, D.C.:
Early detection of chronic bronchitis and pulmonary emphysema.
H.E. Stenfort Koese, Leiden 1976

80. THEWS, G.:
Nomogramm zum Säure-Basen-
Status des Blutes und zum Atem-
gastransport.
Anaesthesiologie und Wiederbele-
bung 53,
Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York 1971
81. THURLBECK, W.M.,
J.A. Henderson,
R.G. Fraser,
D.V. Bates:
Chronic obstructive lung disease.
A comparison between clinical,
roentgenologic, functional and
morphologic criteria in chronic
bronchitis, emphysema, asthma and
bronchiectasis.
Medicine, Baltimore 49, 81
(1970)
82. THURLBECK, W.:
Chronic airflow obstruction in
lung disease.
W.B. Saunders Company
Philadelphia, London, Toronto
1976
83. TOOLEY, W.H.,
G. DeMuth,
J.A. Nadel:
The reversibility of obstructive
changes in severe childhood
asthma.
J. Pediat. 66, 517 (1965)
84. ULMER, W.T.,
G. Reichel,
D. Nolte:
Die Lungenfunktion.
Georg Thieme
Verlag Stuttgart 1970
85. WASSERMANN, K.,
A.L. van Kessel,
G.G. Burton:
Interaction of physiological
dead space and alveolar-arterial
gas pressure differences during
exercise.
J. appl. Physiol. 22, 71 (1967)
86. WASSERMANN, K.,
B.J. Whipp:
Exercise Physiology in health and
disease.
Amerc. Rev. Respir. Dis. 112, 219
(1975)
87. WELLS, Jr. R.E.:
Mechanisms of respiration in
bronchial asthma.
Am. J. Med. 26, 384 (1959)

88. WEIDENER, J.:
Die Herzschlagfrequenz bei ergo-
metrischer Leistung.
In: Ergebnisse der Ergometrie.
Hrsg. H. Mellerowicz, E. Jokl,
G. Hansen.
Perimed Verlag, Erlangen 1975
89. WERNER, M.:
Asthma bronchiale als Syndrom
und als Krankheit.
Kongr. Ber. 9. wiss.Tg.Norddtsch.
Ges. f. Tuberk. u. Lungenkr.,
Hansisches Verlagskontor Lübeck
1965
90. WEST, J.B.:
Regional differences in blood
flow and ventilation in the lung.
In: Advances in Respiratory
Physiology
Editor: C.G. Caro (1966)
91. WHIPP, B.J.,
K. Wassermann:
Alveolar-arterial gas tensions
differences during graded exer-
cise.
J. appl. Physiol. 27, 361 (1969)
92. YOUNG, A.C.,
C.J. Martin,
T. Hashimoto:
Can the distribution of inspired
gas be altered?
J. appl. Physiol. 24, 129 (1968)

L E B E N S L A U F

AM 11. MAI 1950 WURDE ICH IN BERLIN GEBOREN. MEINE ELTERN SIND DER ARCHITEKT HEINZ GERHARD ABENDROTH UND SEINE EHE-FRAU HANNELORE GERTRUD GEB. ALLISAT.

IN BERLIN BESUCHTE ICH VON 1956 BIS 1960 DIE VOLKSSCHULE UND AB 1960 IN FRANKFURT AM MAIN EIN NATURWISSENSCHAFTLICH-MATHEMATISCHES GYMNASIUM, AN DEM ICH IM SOMMER 1969 DIE REIFEPRÜFUNG ABLEGTE.

ZUM WINTERSEMESTER 1969/70 NAHM ICH DAS STUDIUM DER NATURWISSENSCHAFTEN IN DER FACHKOMBINATION PHYSIK, CHEMIE UND BIOLOGIE AUF UND WECHSELTE IM WINTER 1970/71 ZUR MEDIZINISCHEN FAKULTÄT. IM FRÜHJAHR 1973 BESTAND ICH DIE ÄRZTLICHE VORPRÜFUNG UND AM 29.8.1976 DIE ÄRZTLICHE PRÜFUNG.

ES FOLGTEN 5 MONATE MEDIZINALASSISTENTENZEIT AN DER II. MEDIZINISCHEN UND 2 MONATE AN DER NEUROCHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ SOWIE 5 MONATE AN DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN.

ZUM 1. AUGUST 1977 ERHIELT ICH DIE APPROBATION, ANSCHLIESSEND LEISTETE ICH DEN GRUNDWEHRDIENST BEI DER BUNDESWEHR AB. AM 1. OKTOBER 1978 BEGANN ICH MEINE FACHARZTAUSBILDUNG AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

MEIN DANK GILT ALLEN, DIE AM ZUSTANDEKOMMEN DIESER ARBEIT ANTEIL HABEN.

HERRN PROFESSOR DR. MED. V. SCHULZ DANKE ICH FÜR DIE ÜBERLASSUNG DES THEMAS UND DIE ARBEITSMÖGLICHKEIT IN DEM LUNGENFUNKTIONSLABOR DER PNEUMOLOGISCHEN ABTEILUNG AN DER II. MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ.

GANZ BESONDERS DANKE ICH IHM FÜR DIE EINFÜHRUNG IN DAS WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN UND DIE WERTVOLLE UNTERSTÜTZUNG, DIE ER MIR BEI DER FERTIGSTELLUNG DER ARBEIT ZUTEIL WERDEN LIESS.

BEDANKEN MÖCHTE ICH MICH AUCH BEI DEN ASSISTENTEN DES LABORS, DR. GLADISCH, FRL. HÖRNIG UND FRL. ZIMMERMANN, FÜR DIE HILFE BEI DEN VERSUCHEN.

Druck: D. Gräbner, 8602 Altendorf - Tel. 09545 / 8791